

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enhertu 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος των 5 ml περιέχει 20 mg/ml τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης (βλ. παράγραφο 6.6).

Η τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που περιέχει ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) έναντι του υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), το οποίο έχει την ίδια αλληλουχία αμινοξέων με την τραστουζουμάμπη, παράγεται από κύτταρα θηλαστικού (κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού), και συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με τον DXd, ένα παράγωγο της εξατεκάνης και αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, μέσω ενός διασπάσιμου συνδέτη βασισμένου σε τετραπεπίδιο. Σε κάθε μόριο αντισώματος είναι συνδεδεμένα περίπου 8 μόρια δερουξετεκάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 100 mg περιέχει 1,5 mg πολυσορβικού 80 (E433).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως λευκοκίτρινη λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος του μαστού

HER2-θετικός καρκίνος του μαστού

Το Enhertu ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει ένα ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα βασισμένα σε αγωγή έναντι του HER2.

Χαμηλής έκφρασης HER2 και εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνος του μαστού

Το Enhertu ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό

- θετικό στον ορμονικό υποδοχέα (HR), χαμηλής έκφρασης HER2 ή εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε μεταστατική κατάσταση και δεν θεωρούνται κατάλληλες για ενδοκρινική θεραπεία ως επόμενη γραμμή θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

- χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία σε μεταστατική κατάσταση ή έχουν παρουσιάσει υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Το Enhertu ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ των οποίων ο καρκίνος έχει μια ενεργοποιητική μετάλλαξη του HER2 (ERBB2) και οι οποίοι χρήζουν συστηματικής θεραπείας μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, με ή χωρίς ανοσοθεραπεία.

Καρκίνος του στομάχου

Το Enhertu ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο HER2-θετικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ) που έχουν λάβει ένα προηγούμενο σχήμα βασισμένο στην τραστουζουμάμπη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Enhertu θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρό και να χορηγείται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας έμπειρου στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζεται ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη) και όχι τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Το Enhertu δεν πρέπει να υποκαθίσταται από την τραστουζουμάμπη ή την τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Επιλογή ασθενών

HER2-θετικός καρκίνος του μαστού

Οι ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη για τον καρκίνο του μαστού θα πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη κατάσταση θετικού στον HER2 όγκου, οριζόμενη ως βαθμολογία 3+ σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη ή αναλογία $\geq 2,0$ σε *in situ* υβριδισμό (ISH) ή σε φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (FISH) κατόπιν αξιολόγησης με *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (IVD) που φέρει σήμανση CE. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, η κατάσταση ως προς τον HER2 θα πρέπει να αξιολογείται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.

Χαμηλής έκφρασης HER2 ή εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνος του μαστού

Οι ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη θα πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη κατάσταση όγκου με χαμηλή έκφραση του HER2, οριζόμενη ως βαθμολογία IHC 1+ ή IHC 2+/ISH-, ή κατάσταση όγκου με εξαιρετικά χαμηλή έκφραση του HER2, που περιγράφεται ως IHC 0 με χρώση της μεμβράνης (IHC $> 0 < 1+$), κατόπιν αξιολόγησης με ιατροτεχνολογικό προϊόν IVD που φέρει σήμανση CE. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, η κατάσταση ως προς τον HER2 θα πρέπει να αξιολογείται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παράγραφο 5.1).

ΜΜΚΠ

Οι ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη για τον προχωρημένο ΜΜΚΠ θα πρέπει να έχουν μια ενεργοποιητική μετάλλαξη του HER2 (ERBB2) η οποία να έχει ανιχνευθεί με *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (IVD) που φέρει σήμανση CE. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο προϊόν IVD με σήμανση CE, η κατάσταση μετάλλαξης του HER2 θα πρέπει να αξιολογείται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.

Καρκίνος του στομάχου

Οι ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη για τον καρκίνο του στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής θα πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη κατάσταση θετικού στον HER2

όγκου, οριζόμενη ως βαθμολογία 3+ σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη ή αναλογία ≥ 2 σε *in situ* υβριδισμό (ISH) ή σε φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (FISH) κατόπιν αξιολόγησης με *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (IVD) που φέρει σήμανση CE. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, η κατάσταση ως προς τον HER2 θα πρέπει να αξιολογείται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.

Δοσολογία

Καρκίνος του μαστού

Η συνιστώμενη δόση του Enhertu είναι 5,4 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (κύκλος 21 ημερών) μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

ΜΜΚΠ

Η συνιστώμενη δόση του Enhertu είναι 5,4 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (κύκλος 21 ημερών) μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Καρκίνος του στομάχου

Η συνιστώμενη δόση του Enhertu είναι 6,4 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (κύκλος 21 ημερών) μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις του Enhertu μπορούν να χορηγηθούν με εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών.

Ο ρυθμός έγχυσης του Enhertu θα πρέπει να επιβραδύνεται ή να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση αντιδράσεων σοβαρής μορφής στην έγχυση, το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Το Enhertu είναι εμετογόνο (βλ. παράγραφο 4.8), πράγμα που περιλαμβάνει όψιμη ναυτία ή/και έμετο. Πριν από κάθε δόση του Enhertu, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με ένα συνδυαστικό σχήμα δύο ή τριών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. δεξαμεθαζόνη με ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT₃ ή/και με ανταγωνιστή των υποδοχέων NK1, καθώς και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ενδείκνυται) για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.

Τροποποιήσεις δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Enhertu, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχονται στους πίνακες 1 και 2.

Η δόση του Enhertu δεν πρέπει να κλιμακώνεται εκ νέου μετά από μείωση της δόσης.

Πίνακας 1: Πρόγραμμα μείωσης της δόσης

Πρόγραμμα μείωσης της δόσης	Καρκίνος του μαστού και ΜΜΚΠ	Καρκίνος του στομάχου
Συνιστώμενη δόση έναρξης	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Πρώτη μείωση της δόσης	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Δεύτερη μείωση της δόσης	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Απαίτηση για περαιτέρω μείωση της δόσης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα		Τροποποίηση της θεραπείας
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΠ)/πνευμονίτιδα	Ασυμπτωματική ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βαθμού 1)		Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμού 0 και έπειτα: • εάν υποχώρησε σε 28 ημέρες ή λιγότερο από την ημερομηνία εμφάνισης, συνεχίστε την ίδια δόση. • εάν υποχώρησε σε περισσότερες από 28 ημέρες από την ημερομηνία εμφάνισης, μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο (βλ. πίνακα 1). • εξετάστε το ενδεχόμενο αγωγής με κορτικοστεροειδή αμέσως μόλις πιθανολογηθεί ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).
	Συμπτωματική ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βαθμού 2 ή μεγαλύτερου)		• Διακόψτε οριστικά το Enhertu. • Ξεκινήστε έγκαιρα αγωγή με κορτικοστεροειδή αμέσως μόλις πιθανολογηθεί ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).
Ουδετεροπενία	Βαθμού 3 (κάτω από $1,0 \times 10^9/l$)		• Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμού 2 ή μικρότερου βαθμού και έπειτα συνεχίστε την ίδια δόση.
	Βαθμού 4 (κάτω από $0,5 \times 10^9/l$)		• Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμού 2 ή μικρότερου βαθμού. • Μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο (βλ. πίνακα 1).
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω από $1,0 \times 10^9/l$ και θερμοκρασία υψηλότερη από $38,3^\circ C$ ή διατηρούμενη θερμοκρασία $38^\circ C$ ή υψηλότερη για περισσότερο από μία ώρα.		• Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει. • Μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο (βλ. πίνακα 1).
Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)	Το LVEF είναι μεγαλύτερο από 45% και η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι 10% έως 20%		• Συνεχίστε τη θεραπεία με Enhertu.
	LVEF 40% έως 45%	Και η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι μικρότερη από 10%	• Συνεχίστε τη θεραπεία με Enhertu. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα		Τροποποίηση της θεραπείας
		Και η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι 10% έως 20%	• Διακόψτε προσωρινά το Enhertu. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. • Εάν το LVEF δεν έχει ανακάμψει σε τιμή έως 10% από την τιμή αναφοράς, διακόψτε οριστικά το Enhertu. • Εάν το LVEF ανακάμψει σε τιμή έως 10% από την τιμή αναφοράς, συνεχίστε τη θεραπεία με Enhertu στην ίδια δόση.
	Το LVEF είναι μικρότερο από 40% ή η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι μεγαλύτερη από 20%		• Διακόψτε προσωρινά το Enhertu. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. • Εάν επιβεβαιωθεί LVEF μικρότερο από 40% ή απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς μεγαλύτερη από 20%, διακόψτε οριστικά το Enhertu.
	Συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)		• Διακόψτε οριστικά το Enhertu.

Οι βαθμοί τοξικότητας αντιστοιχούν στην έκδοση 5.0 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0, NCI-CTCAE v.5.0).

Καθυστερημένη ή παραλειφθείσα δόση

Εάν μια προγραμματισμένη δόση καθυστερήσει ή παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν χωρίς αναμονή έως τον επόμενο προγραμματισμένο κύκλο. Το πρόγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να τηρούνται μεσοδιαστήματα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. Η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε δόση και ρυθμό που ήταν ανεκτά για τον ασθενή κατά την πιο πρόσφατη έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Enhertu σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CLcr] ≥ 60 και < 90 ml/min) ή μέτρια (CLcr ≥ 30 και < 60 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ενδεχόμενη ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου δεν μπορεί να προσδιοριστεί καθώς η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν κριτήριο αποκλεισμού στις κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί υψηλότερη επίπτωση ΔΠΠ/πνευμονίτιδας βαθμού 1 και 2 που οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας διακοπής της θεραπείας. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με εκείνους που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $\leq 1,5$ φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN), ανεξάρτητα από την τιμή της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST). Η ενδεχόμενη ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ φορές το ULN, ανεξάρτητα από την τιμή της AST, δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω περιορισμένων δεδομένων. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enhertu σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Enhertu προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί από επαγγελματία υγείας και να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση. Το Enhertu δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (τύπου push ή bolus).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζεται ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη) και όχι τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Με το Enhertu έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (ΔΠΠ) ή/και πνευμονίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να αναφέρουν αμέσως βήχα, δύσπνοια, πυρετό ή/και οποιοδήποτε νέο ή επιδεινούμενο αναπνευστικό σύμπτωμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ΔΠΠ/πνευμονίτιδας. Τεκμήρια ΔΠΠ/πνευμονίτιδας θα πρέπει να διερευνώνται άμεσα. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφική απεικόνιση, κατά προτίμηση με υπολογιστική τομογραφία (CT). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαβούλευσης με πνευμονολόγο. Για ασυμπτωματική (βαθμού 1) ΔΠΠ/πνευμονίτιδα, εξετάστε το ενδεχόμενο αγωγής με κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη $\geq 0,5$ mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή). Η χορήγηση του Enhertu θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάκαμψη σε βαθμό 0 και μπορεί να συνεχιστεί σύμφωνα με τις οδηγίες στον πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2). Για συμπτωματική ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βαθμού 2 ή μεγαλύτερου), ξεκινήστε άμεσα αγωγή με κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη ≥ 1 mg/kg/ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή) και συνεχίστε για τουλάχιστον 14 ημέρες ακολουθούμενες από σταδιακή μείωση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με συμπτωματική (βαθμού 2 ή μεγαλύτερου) ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας ή ασθενείς με

μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΔΠΠ/πνευμονίτιδα και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ουδετεροπενία

Σε κλινικές μελέτες με το Enhertu αναφέρθηκαν περιπτώσεις ουδετεροπενίας με θανατηφόρα έκβαση, συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Θα πρέπει να γίνονται γενικές εξετάσεις αίματος για σκοπούς παρακολούθησης, πριν από την έναρξη του Enhertu και πριν από κάθε δόση, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Ανάλογα με τη βαρύτητα της ουδετεροπενίας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης του Enhertu (βλ. παράγραφο 4.2).

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Με τις θεραπείες έναντι του HER2 έχει παρατηρηθεί μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF).

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι συνήθεις εξετάσεις της καρδιακής λειτουργίας (ηχοκαρδιογράφημα ή MUGA [απεικόνιση πολλαπλής συγχρονισμένης λήψης]) για την αξιολόγηση του LVEF πριν από την έναρξη χορήγησης του Enhertu και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Η μείωση του LVEF θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν επιβεβαιωθεί LVEF μικρότερο από 40% ή απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς μεγαλύτερη από 20%. Το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) (βλ. πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Τοξικότητα στο έμβρυο

Το Enhertu μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η χρήση της τραστουζουμάμπης, ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα HER2, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησε σε περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που εκδηλώθηκαν ως θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες και νεογνικός θάνατος. Με βάση ευρήματα σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το συστατικό αναστολέα της τοποϊσομεράσης I που περιέχει το Enhertu, δηλαδή ο DXd, μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 4.6).

Η κατάσταση της εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη χορήγησης του Enhertu. Η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu. Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς ο μεταβολισμός και η χολική απέκκριση είναι οι κύριες οδοί αποβολής του αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, δηλαδή του DXd, το Enhertu θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη, έναν αναστολέα του OATP1B, του CYP3A και της P-gr, ή με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A και της P-gr, οδήγησε σε μη κλινικά σημαντική (περίπου 10-20%) αύξηση στην έκθεση στην τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη ή στον αποδεσμευμένο αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, τον DXd. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια

της συγχωρήγησης της τραστουζουμάμπης δερουντεκάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς του CYP3A ή των μεταφορέων OATP1B και P-gr (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση ως προς τυχόν εγκυμοσύνη των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη χορήγησης του Enhertu.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Enhertu σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η τραστουζουμάμπη, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα HER2, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η χρήση της τραστουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησε σε περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώθηκαν ως θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες και νεογνικός θάνατος. Με βάση ευρήματα σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το συστατικό αναστολέα της τοποϊσομεράσης I που περιέχει το Enhertu, δηλαδή ο DXd, μπορεί να αναμένεται ότι θα προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση του Enhertu σε έγκυες γυναίκες δεν συνιστάται και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο πριν μείνουν έγκυες. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες πρέπει να επικοινωνούν αμέσως με τον ιατρό τους. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu ή εντός 7 μηνών μετά την τελευταία δόση του Enhertu, συνιστάται στενή παρακολούθηση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και το ενδεχόμενο απορρόφησης και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το βρέφος είναι άγνωστο. Συνεπώς, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu ή για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί ή/και το όφελος της θεραπείας με Enhertu για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ειδικά για τη γονιμότητα με την τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη. Με βάση αποτελέσματα από μελέτες τοξικότητας σε ζώα, το Enhertu μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα των αρρένων. Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο σπερματικό υγρό. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να αναζητήσουν ενημέρωση σχετικά με τη δυνατότητα φύλαξης σπέρματος. Οι άνδρες ασθενείς δεν πρέπει να καταναλώνουν ή να δωρίζουν το σπέρμα τους καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Enhertu μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να δείχνουν προσοχή όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, σε περίπτωση που παρουσιάσουν κόπωση, κεφαλαλγία ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enhertu (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Enhertu 5,4 mg/kg

Ο συγκεντρωτικός πληθυσμός ασφάλειας έχει αξιολογηθεί για ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Enhertu 5,4 mg/kg (n = 2.335) σε κλινικές μελέτες, σε πολλαπλούς τύπους όγκων. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας σε αυτόν τον συγκεντρωτικό πληθυσμό ήταν 9,0 μήνες (εύρος: 0,7 έως 45,1 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (71,1%), κόπωση (55,3%), έμετος (37,3%), αλωπεκία (36,1%), αναιμία (35,9%), ουδετεροπενία (35,1%), δυσκοιλιότητα (31,7%), μειωμένη όρεξη (30,6%), διάρροια (30,1%), αυξημένες τρανσαμινάσες (26,6%), μυοσκελετικό άλγος (23,6%), θρομβοπενία (23,1%) και λευκοπενία (21,5%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI-CTCAE v.5.0) ήταν ουδετεροπενία (18,0%), αναιμία (10,5%), κόπωση (7,8%), λευκοπενία (6,0%), θρομβοπενία (5,4%), ναυτία (4,9%), λεμφοπενία (3,9%), υποκαλιαιμία (3,8%), αυξημένες τρανσαμινάσες (3,5%), διάρροια (2,5%), έμετος (2,4%), μειωμένη όρεξη (1,8%), πνευμονία (1,3%) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (1,0%). Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 5 παρουσιάστηκαν στο 1,4% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ΔΠΠ/πνευμονίτιδας (1,1%).

Στο 32,6% των ασθενών που έλαβαν Enhertu σημειώθηκαν διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (12,4%), κόπωση (4,7%), αναιμία (4,6%), λευκοπενία (3,2%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (3,0%), ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (2,6%), θρομβοπενία (2,4%) και πνευμονία (2,0%). Στο 20,3% των ασθενών που έλαβαν Enhertu σημειώθηκαν μειώσεις της δόσης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με μείωση της δόσης ήταν κόπωση (5,1%), ναυτία (4,8%), ουδετεροπενία (3,5%) και θρομβοπενία (2,3%). Στο 11,7% των ασθενών που έλαβαν Enhertu σημειώθηκε οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με οριστική διακοπή ήταν η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (8,4%).

Enhertu 6,4 mg/kg

Ο συγκεντρωτικός πληθυσμός ασφάλειας έχει αξιολογηθεί για ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1.133) σε κλινικές μελέτες, σε πολλαπλούς τύπους όγκων. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας σε αυτόν τον συγκεντρωτικό πληθυσμό ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 0,4 έως 41,0 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (64,3%), κόπωση (57,3%), αναιμία (47,9%), μειωμένη όρεξη (46,8%), ουδετεροπενία (45,9%), έμετος (34,7%), διάρροια (33,0%), θρομβοπενία (32,9%), λευκοπενία (31,2%), αλωπεκία (29,0%), δυσκοιλιότητα (28,2%) και αυξημένες τρανσαμινάσες (26,4%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ ήταν ουδετεροπενία (28,4%), αναιμία (22,8%), λευκοπενία (12,3%), θρομβοπενία (10,8%), κόπωση (8,6%), υποκαλιαιμία (5,8%), πανκυταροπενία (5,6%), ναυτία (5,6%), λεμφοπενία (5,5%), μειωμένη όρεξη (5,3%), αυξημένες τρανσαμινάσες (3,6%), πνευμονία (3,0%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,6%), έμετος (2,6%), διάρροια (1,9%), σωματικό βάρος μειωμένο (1,7%), κοιλιακό άλγος (1,5%), αυξημένη αλκαλική

φωσφατάση αίματος (1,2%), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (1,2%), διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΠ, 1,1%) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (1,1%). Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 5 παρουσιάστηκαν στο 2,2% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ΔΠΠ (1,6%).

Στο 40,7% των ασθενών που έλαβαν Enhertu σημειώθηκαν διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (14,7%), αναιμία (8,5%), κόπωση (6,0%), ΔΠΠ (4,7%), λευκοπενία (3,9%), πνευμονία (3,3%), θρομβοπενία (3,2%), μειωμένη όρεξη (2,7%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (2,6%). Στο 29,1% των ασθενών που έλαβαν Enhertu σημειώθηκαν μειώσεις της δόσης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με μείωση της δόσης ήταν κόπωση (8,4%), ουδετεροπενία (6,4%), ναυτία (5,6%), μειωμένη όρεξη (4,1%) και θρομβοπενία (3,8%). Στο 13,8% των ασθενών που έλαβαν Enhertu σημειώθηκε οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με οριστική διακοπή ήταν η ΔΠΠ (10,1%).

Σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg (n = 546), το 19,2% υποβλήθηκε σε μετάγγιση εντός 28 ημερών μετά την εκδήλωση αναιμίας ή θρομβοπενίας. Οι μεταγγίσεις έγιναν κατά κύριο λόγο για αναιμία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του Enhertu σε κλινικές μελέτες παρατίθενται στον πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη δερουζτεκάνη 5,4 mg/kg και 6,4 mg/kg σε πολλαπλούς τύπους όγκων

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Κατηγορία συχνότητας	5,4 mg/kg Ανεπιθύμητη ενέργεια	6,4 mg/kg Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ^α	λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού ^α
Συχνές	πνευμονία	πνευμονία
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές	αναιμία ^β , ουδετεροπενία ^γ , θρομβοπενία ^δ , λευκοπενία ^ε	αναιμία ^β , ουδετεροπενία ^γ , θρομβοπενία ^δ , λευκοπενία ^ε , λεμφοπενία ^{στ}
Συχνές	λεμφοπενία ^{στ} , εμπύρετη ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία ^ζ	εμπύρετη ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία ^ζ
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	υποκαλιαιμία ^η , μειωμένη όρεξη	υποκαλιαιμία ^η , μειωμένη όρεξη
Συχνές	αφυδάτωση	αφυδάτωση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Κατηγορία συχνότητας	5,4 mg/kg Ανεπιθύμητη ενέργεια	6,4 mg/kg Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία ^θ	
Συχνές	ζάλη, δυσγευσία	ζάλη, κεφαλαλγία ^θ , δυσγευσία
Διαταραχές του οφθαλμού		
Συχνές	ξηρός οφθαλμός, όραση θαμπή ^ι	ξηρός οφθαλμός, όραση θαμπή ^ι
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		
Πολύ συχνές	διάμεση πνευμονοπάθεια ^{ια} , βήχας	διάμεση πνευμονοπάθεια ^{ια} , βήχας
Συχνές	δύσπνοια, επίσταξη	δύσπνοια, επίσταξη
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακό άλγος ^{ιβ} , στοματίτιδα ^{ιγ} , δυσπεψία	ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ^{ιβ} , στοματίτιδα ^{ιγ}
Συχνές	διάταση κοιλίας, γαστρίτιδα, μετεωρισμός	δυσπεψία, διάταση κοιλίας, γαστρίτιδα, μετεωρισμός
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	αυξημένες τρανσαμινάσες ^{ιδ}	αυξημένες τρανσαμινάσες ^{ιδ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	αλωπεκία	αλωπεκία
Συχνές	εξάνθημα ^{ιε} , κνησμός, υπέρχρωση του δέρματος ^{ιστ}	εξάνθημα ^{ιε} , κνησμός, υπέρχρωση του δέρματος ^{ιστ}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές	μυοσκελετικό άλγος ^{ιζ}	μυοσκελετικό άλγος ^{ιζ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
Πολύ συχνές	κόπωση ^{ιη} , πυρεξία	κόπωση ^{ιη} , πυρεξία, οίδημα περιφερικό
Συχνές	οίδημα περιφερικό	
Διερευνήσεις		
Πολύ συχνές	μειωμένο κλάσμα εξώθησης ^{ιθ} , σωματικό βάρος μειωμένο	μειωμένο κλάσμα εξώθησης ^{ιθ} , σωματικό βάρος μειωμένο
Συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ^κ , αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος ^κ , αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Συχνές	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ^{κα}	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Κατηγορία συχνότητας	5,4 mg/kg Ανεπιθύμητη ενέργεια	6,4 mg/kg Ανεπιθύμητη ενέργεια
Όχι συχνές		αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ^{κα}

^α Περιλαμβάνει γρίπη, γριπώδη συνδρομή, ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, λαρυγγίτιδα και λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού.

^β Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, περιλαμβάνει αναιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων και μειωμένο αιματοκρίτη. Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, περιλαμβάνει αναιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένο αιματοκρίτη και μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων.

^γ Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων.

^δ Περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων.

^ε Περιλαμβάνει λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων.

^{στ} Περιλαμβάνει λεμφοπενία και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

^ς Ως πανκυτταροπενία ορίζεται το άτομο που πληρούσε και τα 3 κριτήρια επιπέδου αιμοσφαιρίνης < 100 g/l και CTCAE βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, ουδετερόφιλων < $1,5 \times 10^9/l$ και CTCAE βαθμού 1 ή μεγαλύτερου, και αιμοπεταλίων < $100 \times 10^9/l$ και μη ελλείποντος βαθμού CTCAE με βάση την ίδια ημερομηνία συλλογής δείγματος από το εργαστήριο ή/και τον προτιμώμενο όρο «πανκυτταροπενία».

^η Περιλαμβάνει υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος.

^θ Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, περιλαμβάνει κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα και ημικρανία. Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, περιλαμβάνει κεφαλαλγία και ημικρανία.

^ι Περιλαμβάνει όραση θάμψη και ελάττωση της όρασης.

^{ια} Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, η διάμεση πνευμονοπάθεια περιλαμβάνει συμβάντα που έχουν αξιολογηθεί ως ΔΠΠ: οξεία αναπνευστική δυσλειτουργία (n = 2), κυψελιδίτιδα (n = 2), βρογχεκτασία (n = 1), εξέλιξη νόσου (n = 1), πνευμονίτιδα από υπερναισθησία (n = 1), ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία (n = 1), διάμεση πνευμονοπάθεια (n = 109), λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού (n = 1), διαταραχή πνεύμονα (n = 1), διήθηση πνεύμονα (n = 1), αδιαφάνεια πνεύμονα (n = 4), λεμφαγγειίτιδα (n = 1), οργανούμενη πνευμονία (n = 9), πνευμονία (n = 9), πνευμονία βακτηριακή (n = 2), πνευμονία από μύκητες (n = 1), πνευμονίτιδα (n = 136), πνευμονική ίνωση (n = 2), πνευμονική μάζα (n = 1), πνευμονική τοξικότητα (n = 3), πνευμονία από ακτινοβολία (n = 4), αναπνευστική ανεπάρκεια (n = 5). Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, η διάμεση πνευμονοπάθεια περιλαμβάνει συμβάντα που έχουν αξιολογηθεί ως ΔΠΠ: κυψελιδίτιδα (n = 1), διάμεση πνευμονοπάθεια (n = 68), αδιαφάνεια πνεύμονα (n = 2), οργανούμενη πνευμονία (n = 4), πνευμονία (n = 1), πνευμονίτιδα (n = 98), πνευμονική τοξικότητα (n = 1), πνευμονία από ακτινοβολία (n = 1) και αναπνευστική ανεπάρκεια (n = 5).

^{ιβ} Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσφορία, γαστρεντερικό άλγος, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

^{ιγ} Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, περιλαμβάνει στοματίτιδα, αφθώδες έλκος, εξέλκωση στόματος, διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου και εξάνθημα του στοματικού βλεννογόνου. Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, περιλαμβάνει στοματίτιδα, αφθώδες έλκος και εξέλκωση στόματος.

^{ιδ} Περιλαμβάνει αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη και υπερτρανσαμιναιμία.

^{ιε} Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες και εξάνθημα κνησμώδες. Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες και εξάνθημα κνησμώδες.

^{ιστ} Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, περιλαμβάνει υπέρχρωση του δέρματος, δέρμα αποχρωματισμένο και διαταραχές μελάγχρωσης. Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, περιλαμβάνει υπέρχρωση του δέρματος και διαταραχές μελάγχρωσης.

^{ιζ} Περιλαμβάνει πόνο σε ράχη, μυαλγία, άλγος σε άκρο, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκούς σπασμούς, οστικό άλγος, αυχενάλγία, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα και δυσφορία άκρου.

^{ιη} Περιλαμβάνει εξασθένιση, κόπωση, αίσθημα κακουχίας και λήθαργο.

^{ιθ} Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, το μειωμένο κλάσμα εξώθησης περιλαμβάνει εργαστηριακές παραμέτρους μείωσης του LVEF (n = 312) ή/και τους προτιμώμενους όρους: μειωμένο κλάσμα εξώθησης (n = 99), καρδιακή ανεπάρκεια (n = 5), οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (n = 1), χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (n = 1), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (n = 1) και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (n = 3). Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, το μειωμένο κλάσμα εξώθησης περιλαμβάνει εργαστηριακές παραμέτρους μείωσης του LVEF (n = 125) ή/και τους προτιμώμενους όρους: μειωμένο κλάσμα εξώθησης

(n = 20), δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (n = 1), καρδιακή ανεπάρκεια (n = 2), οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (n = 1) και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (n = 1).

^κ Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, περιλαμβάνει αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη και αυξημένη μη συζευγμένη χολερυθρίνη αίματος. Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, περιλαμβάνει αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, υπερχολερυθριναιμία και αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη.

^{κα} Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 5,4 mg/kg, οι περιπτώσεις αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση περιλαμβάνουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (n = 23) και υπερευαισθησία (n = 2). Για όλους τους τύπους καρκίνου στα 6,4 mg/kg, οι περιπτώσεις αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση περιλαμβάνουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (n = 6) και υπερευαισθησία (n = 1). Όλες οι περιπτώσεις αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση ήταν βαθμού 1 και βαθμού 2.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 5,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες σε πολλαπλούς τύπους όγκων, (n = 2.335), αναφέρθηκε από τον ερευνητή ΔΠΠ, πνευμονίτιδα, οργανούμενη πνευμονία και οξεία διάμεση πνευμονίτιδα στο 13,3% των ασθενών. Η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα επιβεβαιώθηκε κατόπιν αξιολόγησης στο 12,2% των ασθενών, οδηγώντας σε οριστική διακοπή του φαρμάκου στο 8,4% των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή του φαρμάκου στο 2,6% των ασθενών. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΔΠΠ/πνευμονίτιδας ήταν βαθμού 1 (2,9%) και βαθμού 2 (7,5%). Περιπτώσεις βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 0,7% και παρουσιάστηκε μία περίπτωση βαθμού 4. Συμβάντα (θανατηφόρα) βαθμού 5 παρουσιάστηκαν στο 1,1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 5,5 μήνες (εύρος: -0,3 έως 31,5), συμπεριλαμβανομένων δύο ασθενών που αξιολογήθηκαν ως έχοντες προϋπάρχουσα ΔΠΠ. Δεν αναφέρθηκε ανάκαμψη για το 30,8% των ασθενών με αξιολογημένη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα σε διάμεση παρακολούθηση 280 ημερών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες σε πολλαπλούς τύπους όγκων (n = 1.133), αναφέρθηκε από τον ερευνητή ΔΠΠ, πνευμονίτιδα, οργανούμενη πνευμονία και οξεία διάμεση πνευμονίτιδα στο 16,9% των ασθενών. Η ΔΠΠ/πνευμονίτιδα επιβεβαιώθηκε κατόπιν αξιολόγησης στο 15,4% των ασθενών, οδηγώντας σε οριστική διακοπή του φαρμάκου στο 10,1% των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή του φαρμάκου στο 4,7% των ασθενών. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΔΠΠ/πνευμονίτιδας ήταν βαθμού 1 (4,1%) και βαθμού 2 (8,6%). Περιπτώσεις βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 1,1% και παρουσιάστηκε μία περίπτωση βαθμού 4. Συμβάντα (θανατηφόρα) βαθμού 5 παρουσιάστηκαν στο 1,6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 4,1 μήνες (εύρος: -0,5 έως 21,0), συμπεριλαμβανομένων δύο ασθενών που αξιολογήθηκαν ως έχοντες προϋπάρχουσα ΔΠΠ. Δεν αναφέρθηκε ανάκαμψη για το 37,4% των ασθενών με αξιολογημένη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα σε διάμεση παρακολούθηση 251 ημερών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ουδετεροπενία

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 5,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες (n = 2.335) σε πολλαπλούς τύπους όγκων, ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 35,1% των ασθενών και το 18,0% είχε συμβάντα βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν οι 42 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 31,9 μήνες) και η διάμεση διάρκεια του πρώτου συμβάντος ήταν 21 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 17,1 μήνες). Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 1,0% των ασθενών και το < 0,1% ήταν βαθμού 5 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες σε πολλαπλούς τύπους όγκων (n = 1.133), ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 45,9% των ασθενών και το 28,4% είχε συμβάντα βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν οι 16 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 24,8 μήνες) και η διάμεση διάρκεια του πρώτου συμβάντος ήταν 9 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 17,2 μήνες). Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών και το 0,1% ήταν βαθμού 5 (βλ. παράγραφο 4.2).

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 5,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες σε πολλαπλούς τύπους όγκων (n = 2.335), μείωση του LVEF αναφέρθηκε σε 108 ασθενείς (4,6%), εκ των οποίων σε 14 (0,6%) ήταν βαθμού 1, σε 80 (3,4%) ήταν βαθμού 2, σε 13 (0,6%) ήταν βαθμού 3 και σε 1 (< 0,1%) ήταν

βαθμού 4. Η παρατηρούμενη συχνότητα του μειωμένου LVEF βάσει εργαστηριακών παραμέτρων (ηχοκαρδιογράφημα ή MUGA) ήταν 296/2.075 (14,3%) για τον βαθμό 2 και 15/2.075 (0,7%) για τον βαθμό 3. Η θεραπεία με Enhertu δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με LVEF μικρότερο του 50% πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 27/2.335 (1,2%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως το LVEF χειρότερου βαθμού ήταν 4,8 μήνες και ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκαμψη ($\geq 90\%$ της τιμής αναφοράς) από το LVEF χειρότερου βαθμού ήταν 6,3 μήνες.

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες σε πολλαπλούς τύπους όγκων ($n = 1.133$), μείωση του LVEF αναφέρθηκε σε 23 ασθενείς (2,0%), εκ των οποίων σε 1 (0,1%) ήταν βαθμού 1, σε 16 (1,4%) ήταν βαθμού 2 και σε 6 (0,5%) ήταν βαθμού 3. Η παρατηρούμενη συχνότητα του μειωμένου LVEF βάσει εργαστηριακών παραμέτρων (ηχοκαρδιογράφημα ή MUGA) ήταν 114/953 (12,0%) για τον βαθμό 2 και 11/953 (1,2%) για τον βαθμό 3.

Η δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε 6/1.133 (0,5%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως το LVEF χειρότερου βαθμού ήταν 5,5 μήνες και ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκαμψη ($\geq 90\%$ της τιμής αναφοράς) από το LVEF χειρότερου βαθμού ήταν 2,8 μήνες.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 5,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες ($n = 2.335$) σε πολλαπλούς τύπους όγκων, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση αναφέρθηκαν σε 25 ασθενείς (1,1%), η πλειονότητα των οποίων ήταν βαρύτητας βαθμού 1 ή βαθμού 2. Πέντε συμβάντα (0,2%) αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση οδήγησαν σε προσωρινές διακοπές της δόσης, ενώ 1 συμβάν ($< 0,1\%$) οδήγησε σε οριστική διακοπή.

Σε ασθενείς που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες ($n = 1.133$) σε πολλαπλούς τύπους όγκων, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση αναφέρθηκαν σε 7 ασθενείς (0,6%), οι οποίες στο σύνολό τους ήταν βαρύτητας βαθμού 1 ή βαθμού 2. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα βαθμού 3. Ένα συμβάν (0,1%) αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης, ενώ κανένα συμβάν δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Μεταξύ των δόσεων 5,4 mg/kg και 6,4 mg/kg που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες, το 2,2% (70/3.124) των αξιολογήσιμων ασθενών ανέπτυξε αντισώματα έναντι της τραστουζουμάμπης δερουμετεκάνης μετά τη θεραπεία με Enhertu. Η επίπτωση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που προέκυψαν κατά τη θεραπεία έναντι της τραστουζουμάμπης δερουμετεκάνης ήταν 0,1% (3/3.124). Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων στη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα του Enhertu.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Enhertu 5,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες σε πολλαπλούς τύπους όγκων ($n = 2.335$), το 28,9% ήταν 65 ετών και άνω και το 6,3% ήταν 75 ετών και άνω. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (48,4%) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (43,2%), που οδήγησε σε περισσότερες οριστικές διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επίπτωση θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 2,4% σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και 1% σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Από τους 1.133 ασθενείς πολλαπλών τύπων όγκων σε κλινικές μελέτες όπου χορηγήθηκε θεραπεία με Enhertu 6,4 mg/kg, το 39,6% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 7,9% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν 60,8% και 61,1% σε νεότερους ασθενείς. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω (64,4%) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών (60,7%). Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σημειώθηκε υψηλότερη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (34,4%) και θανατηφόρων συμβάντων (4,4%) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών (21,2% και 1,6%). Τα δεδομένα είναι περιορισμένα για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Διαφορές με βάση την εθνική καταγωγή

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών διαφορετικών εθνικών ομάδων. Οι Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν Enhertu 6,4 mg/kg είχαν υψηλότερη επίπτωση (διαφορά $\geq 10\%$) ουδετεροπενίας (58,3% έναντι 29,4%), αναιμίας (55,2% έναντι 38,3%), λευκοπενίας (46,7% έναντι 10,5%) και θρομβοπενίας (43,1% έναντι 19,3%) σε σύγκριση με μη Ασιάτες ασθενείς. Στους Ασιάτες ασθενείς, το 3,4% παρουσίασε αιμορραγικό συμβάν εντός 14 ημερών μετά την εκδήλωση θρομβοπενίας σε σύγκριση με το 0,8% των μη Ασιατών ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ανεκτή δόση της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης δεν έχει προσδιοριστεί. Στις κλινικές μελέτες, δεν έχουν δοκιμαστεί εφάπαξ δόσεις άνω των 8,0 mg/kg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς του HER2 (υποδοχέας τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), κωδικός ATC: L01FD04

Μηχανισμός δράσης

Το Enhertu, η τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη, είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύει τον HER2. Το αντίσωμα είναι μια εξανθρωποποιημένη IgG1 έναντι του HER2 συνδεδεμένη στη δερουξετεκάνη, έναν αναστολέα της τοποϊσομεράσης I (DXd) δεσμευμένο από έναν διασπασίμο συνδέτη βασισμένο σε τετραπεπίδιο. Το σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου είναι σταθερό στο πλάσμα. Η λειτουργία του τμήματος αντισώματος είναι να προσδεθεί στον HER2 που εκφράζεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων. Μετά την πρόσδεση, το σύμπλοκο τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης υφίσταται εσωτερικοποίηση και ενδοκυτταρική διάσπαση του συνδέτη από λυσοσωμικά ένζυμα τα οποία είναι αυξορρυθμισμένα στα καρκινικά κύτταρα. Κατά την αποδέσμευση, ο DXd που διαπερνά τη μεμβράνη προκαλεί βλάβη στο DNA και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Ο DXd, ένα παράγωγο της εξατεκάνης, είναι περίπου 10 φορές πιο ισχυρός από τον SN-38, τον ενεργό μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το τμήμα αντισώματος της τραστουζουμάμπης δερουζτεκάνης, η οποία έχει την ίδια αλληλουχία αμινοξέων με την τραστουζουμάμπη, προσδένεται επίσης στον υποδοχέα FcγRIIIa και το συστατικό C1q του συμπληρώματος. Το αντίσωμα μεσολαβεί για την αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC) στα ανθρώπινα κύτταρα του καρκίνου του μαστού που υπερεκφράζουν τον HER2. Επίσης, το αντίσωμα αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού της κινάσης της φωσφατιδυλοϊνositόλης 3 (PI3-K) στα ανθρώπινα κύτταρα του καρκίνου του μαστού που υπερεκφράζουν τον HER2.

Κλινική αποτελεσματικότητα

HER2-θετικός καρκίνος του μαστού

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Breast03, μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 δύο σκελών στην οποία είχαν ενταχθεί ασθενείς με HER2-θετικό, ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστουζουμάμπη και ταξάνη για μεταστατική νόσο ή είχαν παρουσιάσει υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας.

Απαιτήθηκαν αρχειοθετημένα δείγματα όγκου του μαστού ώστε να καταδειχθεί η θετικότητα ως προς τον HER2 η οποία ορίστηκε ως έκφραση 3+ σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη (HER2 IHC 3+) ή θετικό αποτέλεσμα σε *in situ* υβριδισμό (ISH). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή, ασθενείς με μη αντιμετωπισμένες και συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου και ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου έναντι του HER2 σε μεταστατική κατάσταση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) είτε τραστουζουμάμπη εμτανσίνη 3,6 mg/kg (N = 263) χορηγούμενο(-η) μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων, την προηγούμενη θεραπεία με περτουζουμάμπη και το ιστορικό σπλαγγχνικής νόσου. Η θεραπεία χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογούνταν με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (κριτήρια RECIST v1.1). Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν ένα βασικό δευτερεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας. Η PFS βάσει αξιολόγησης του ερευνητή, το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Από τους 524 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 54 ετών (εύρος: 20 έως 83), 65 ετών και άνω (20,2%), γυναίκες (99,6%), Ασιάτες (59,9%), λευκής φυλής (27,3%), μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί (3,6%), βαθμολογία 0 (62,8%) ή 1 (36,8%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) των ΗΠΑ, κατάσταση ορμονικών υποδοχέων (θετικοί: 51,9%), παρουσία σπλαγγχνικής νόσου (73,3%), παρουσία μεταστάσεων στον εγκέφαλο κατά την έναρξη (15,6%), ενώ το 48,3% των ασθενών είχε λάβει μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας σε μεταστατική κατάσταση. Το ποσοστό των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο ήταν 9,5%. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με περτουζουμάμπη ήταν 61,1%.

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση για την PFS βάσει 245 συμβάντων (73% των συνολικών συμβάντων που είχαν προγραμματιστεί για τελική ανάλυση), η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική

βελτίωση στην PFS σύμφωνα με την BICR στους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Enhertu σε σύγκριση με την τρασουζουμάμπη εμτανσίνη. Στον πίνακα 4 παρατίθενται δεδομένα για την PFS σύμφωνα με την BICR από την κύρια ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 21 Μαΐου 2021) και επικαιροποιημένα αποτελέσματα για την OS, το ORR και την DOR από την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 25 Ιουλίου 2022.

Πίνακας 4: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Breast03

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Enhertu N = 261	τρασουζουμάμπη εμτανσίνη N = 263
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με BICR^a		
Αριθμός συμβάντων (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	NR (18,5, ME)	6,8 (5,6, 8,2)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,28 (0,22, 0,37)	
Τιμή p	p < 0,000001 [†]	
Συνολική επιβίωση (OS)^β		
Αριθμός συμβάντων (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	NR (40,5, ME)	NR (34,0, ME)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,64 (0,47, 0,87)	
Τιμή p ^γ	p = 0,0037	
PFS σύμφωνα με BICR (επικαιροποιημένη)^β		
Αριθμός συμβάντων (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	28,8 (22,4, 37,9)	6,8 (5,6, 8,2)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,33 (0,26, 0,43)	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με BICR^β		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
ΔΕ 95%	(73,1, 83,4)	(29,2, 41,1)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Μερική ανταπόκριση n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Διάρκεια ανταπόκρισης σύμφωνα με BICR^β		
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	36.6 (22.4, ME)	23.8 (12.6, 34.7)

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, ME = μη εκτιμήσιμο, NR = δεν επιτεύχθηκε

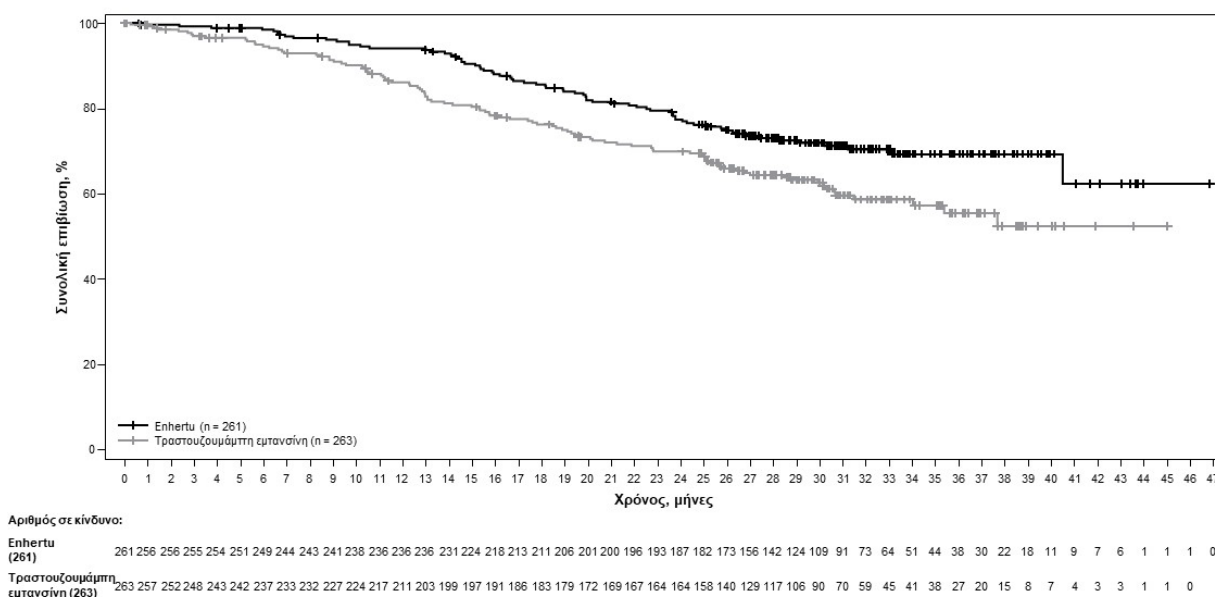
[†] Παρουσιάζεται με 6 δεκαδικά ψηφία

^a Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 21 Μαΐου 2021

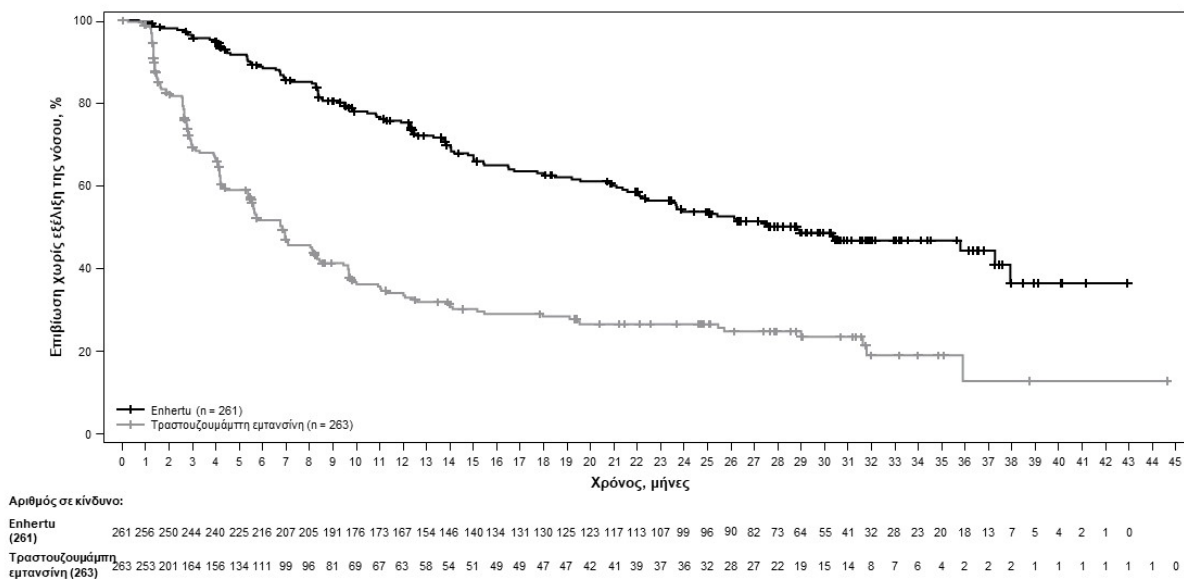
^β Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 25 Ιουλίου 2022 για προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση OS

^γ Η τιμή p βασίζεται σε στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank. Το όριο αποτελεσματικότητας 0,013 ξεπεράστηκε.

Σχήμα 1: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 25 Ιουλίου 2022)



Σχήμα 2: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την BICR (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 25 Ιουλίου 2022)



Παρόμοια αποτελέσματα για την PFS παρατηρήθηκαν μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων, συμπεριλαμβανομένης της προηγούμενης θεραπείας με περτουζουμάμπη, της κατάστασης των ορμονικών υποδοχέων και της παρουσίας σπλαγχνικής νόσου.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu αξιολογήθηκαν στη μελέτη DESTINY-Breast02, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη φάσης 3, στην οποία είχαν ενταχθεί ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό, HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή μη ανταποκρινόμενοι σε προηγούμενη θεραπεία με T-DM1. Απαιτήθηκαν αρχειοθετημένα δείγματα όγκου του μαστού ώστε να καταδειχθεί η θετικότητα ως προς τον HER2 η οποία ορίστηκε ως έκφραση 3+ σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη (HER2 IHC 3+) ή θετικό αποτέλεσμα σε in situ υβριδισμό (ISH). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή, ασθενείς με μη αντιμετωπισμένες και συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε τρεις εβδομάδες είτε θεραπεία της επιλογής του ιατρού (n = 202, τραστοζουμάμπη συν καπεσιταβίνη ή λαπατινίμπη συν καπεσιταβίνη). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων, την προηγούμενη θεραπεία με περτουζουμάμπη και το ιστορικό σπλαγχνικής νόσου. Η θεραπεία χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογούνταν με τυφλοποιημένη ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν ένα βασικό δευτερεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας. Η PFS βάσει αξιολόγησης του ερευνητή, το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) ήταν δευτερεύοντες στόχοι.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Από τους 608 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, τα χαρακτηριστικά είχαν ως εξής: διάμεση ηλικία 54 ετών (εύρος 22 έως 88), γυναίκες (99,2%), λευκής φυλής (63,2%), Ασιάτες (29,3%), μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί (2,8%), βαθμολογία 0 (57,4%) ή 1 (42,4%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) των ΗΠΑ, κατάσταση ορμονικών υποδοχέων (θετικοί:

58,6%), παρουσία σπλαγχνικής νόσου (78,3%), παρουσία μεταστάσεων στον εγκέφαλο κατά την έναρξη (18,1%), ενώ το 4,9% των ασθενών είχε λάβει μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας σε μεταστατική κατάσταση.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 5 και τα σχήματα 3 και 4.

Πίνακας 5: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Breast02

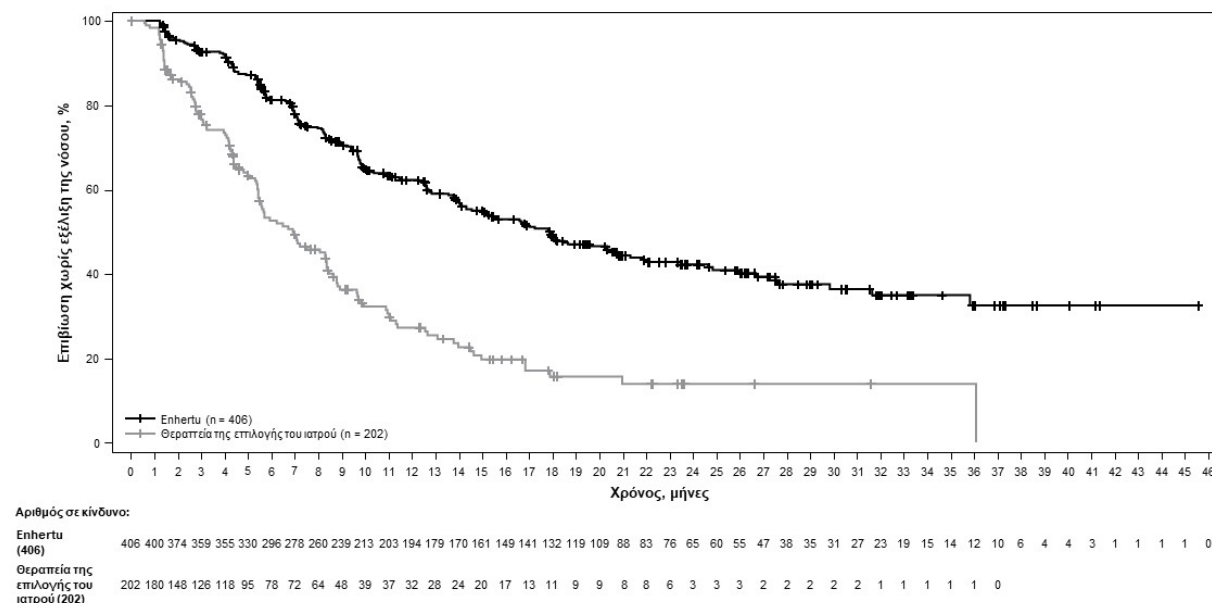
Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Enhertu N = 406	Θεραπεία της επιλογής του ιατρού N = 202
PFS σύμφωνα με BICR		
Αριθμός συμβάντων (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	17,8 (14,3, 20,8)	6,9 (5,5, 8,4)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,36 (0,28, 0,45)	
Τιμή p	p < 0,000001 [†]	
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	39,2 (32,7, ME)	26,5 (21,0, ME)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,66 (0,50, 0,86)	
Τιμή p ^α	p = 0,0021	
PFS σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή		
Αριθμός συμβάντων (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	16,7 (14,3, 19,6)	5,5 (4,4, 7,0)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,28 (0,23, 0,35)	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
ΔΕ 95%	(65,0, 74,1)	(23,0, 36,0)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Μερική ανταπόκριση n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Διάρκεια ανταπόκρισης σύμφωνα με BICR		
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	19,6 (15,9, ME)	8,3 (5,8, 9,5)

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, ME = μη εκτιμήσιμο

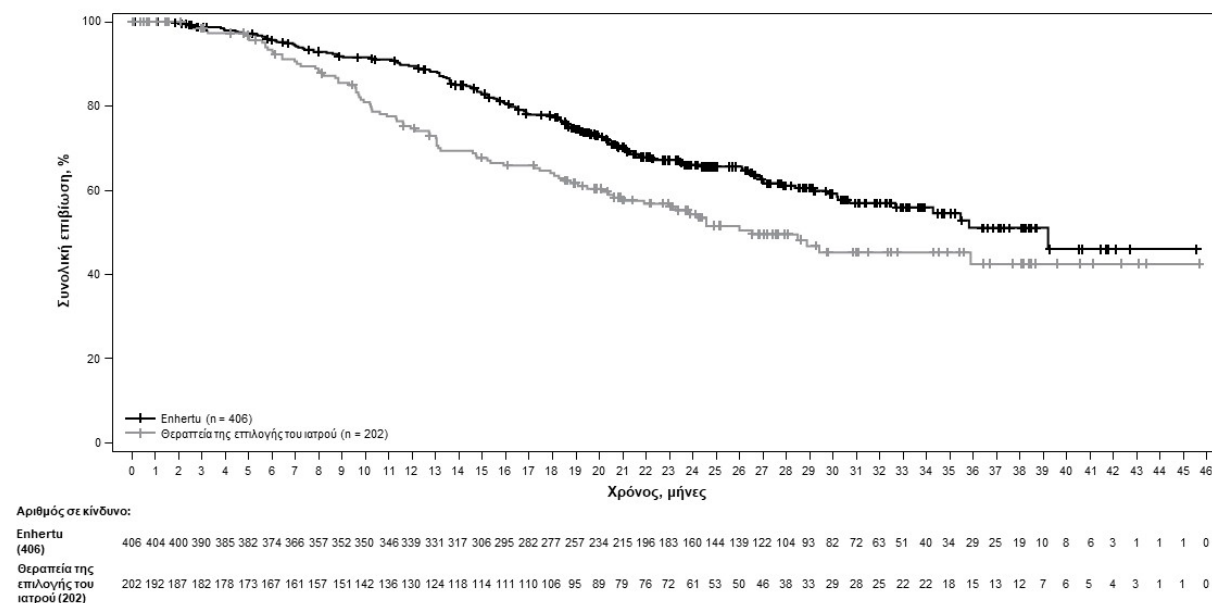
[†] Παρουσιάζεται με 6 δεκαδικά ψηφία

^α Η τιμή p βασίζεται σε στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank. Το όριο αποτελεσματικότητας 0,004 ξεπεράστηκε.

Σχήμα 3: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την BICR



Σχήμα 4: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Breast01, μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, ενός σκέλους μελέτη φάσης 2 στην οποία είχαν ενταχθεί ασθενείς με HER2-θετικό, ανεγχείρητο ή/και μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν λάβει δύο ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα βασισμένα σε αγωγή έναντι του HER2, συμπεριλαμβανομένων της τραστοζουμάμπης εμτανσίνης (100%), της τραστοζουμάμπης (100%) και της περτουζουμάμπης (65,8%). Απαιτήθηκαν αρχειοθετημένα δείγματα όγκου του μαστού ώστε να καταδειχθεί η θετικότητα ως προς τον HER2 η οποία ορίστηκε ως έκφραση 3+ σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη (HER2 IHC 3+) ή θετικό αποτέλεσμα σε in situ υβριδισμό (ISH). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό αντιμετωπισμένης ΔΠΠ ή ΔΠΠ κατά τη διαλογή, ασθενείς με μη αντιμετωπισμένες ή συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν τουλάχιστον 1 μετρήσιμη βλάβη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Το Enhertu χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 5,4 mg/kg μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)

σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) όπως αξιολογήθηκε με ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (ICR). Το δευτερεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR).

Από τις 184 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη DESTINY-Breast01, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 55 ετών (εύρος: 28 έως 96), 65 ετών και άνω (23,9%), γυναίκες (100%), λευκής φυλής (54,9%), ασιατικής φυλής (38,0%), μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανές (2,2%), βαθμολογία 0 (55,4%) ή 1 (44,0%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) των ΗΠΑ, κατάσταση ορμονικών υποδοχέων (θετικοί: 52,7%), παρουσία σπλαγγικής νόσου (91,8%), ήδη αντιμετωπισμένες και σταθερές μεταστάσεις στον εγκέφαλο (13,0%), διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών σε μεταστατική κατάσταση: 5 (εύρος: 2 έως 17), άθροισμα διαμέτρων των βλαβών-στόχων (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Μια προηγούμενη ανάλυση (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 11,1 μηνών [εύρος: 0,7 έως 19,9 μήνες]) έδειξε επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης της τάξης του 60,9% (ΔΕ 95%: 53,4, 68,0) από το οποίο το 6,0% ήταν πλήρως ανταποκριθείσες και το 54,9% μερικώς ανταποκριθείσες. Το 36,4% είχε σταθερή νόσο, το 1,6% είχε εξελισσόμενη νόσο και το 1,1% ήταν μη αξιολογήσιμο. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο ήταν 14,8 μήνες (ΔΕ 95%: 13,8, 16,9) με το 81,3% των ανταποκριθεισών να σημειώνει ανταπόκριση ≥ 6 μηνών (ΔΕ 95%: 71,9, 87,8). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας από μια ημερομηνία αποκοπής επικαιροποιημένων δεδομένων με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 20,5 μηνών (εύρος: 0,7 έως 31,4 μήνες) παρατίθενται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Επισκόπηση των στοιχείων αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Breast01 (σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)*†	61,4% (54,0, 68,5)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	6,5%
Μερική ανταπόκριση (PR)	54,9%
Διάρκεια ανταπόκρισης‡	
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	20,8 (15,0, NR)
% με διάρκεια ανταπόκρισης ≥ 6 μηνών (ΔΕ 95%)§	81,5% (72,2, 88,0)

Το ΔΕ 95% του ORR υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

Τα ΔΕ 95% υπολογίστηκαν με βάση τη μέθοδο Brookmeyer-Crowley

*Ως επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (κατόπιν τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης) ορίστηκε η καταγεγραμμένη ανταπόκριση, είτε CR είτε PR, που επιβεβαιώθηκε με επανειλημμένες απεικονίσεις, όχι λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά την επίσκεψη κατά την οποία η ανταπόκριση παρατηρήθηκε για πρώτη φορά.

†Από τις 184 ασθενείς, το 35,9% είχε σταθερή νόσο, το 1,6% είχε εξελισσόμενη νόσο και το 1,1% ήταν μη αξιολογήσιμο.

‡Περιλαμβάνει 73 ασθενείς με αποκομμένες παρατηρήσεις

§Βάσει εκτίμησης κατά Kaplan-Meier

NR = δεν επιτεύχθηκε

Μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων παρατηρήθηκε συνεπής αντικαρκινική δράση με βάση προηγούμενη θεραπεία με περτουζουμάμπη και την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων.

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu αξιολογήθηκαν στην DESTINY-Breast06, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη φάσης 3 στην οποία είχαν τυχαιοποιηθεί 866 ενήλικοι ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό, HR-θετικό, χαμηλής έκφρασης HER2 (IHC 1+ ή IHC 2+/ISH-) ή εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού, με βάση την εξέταση PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) αξιολογημένη σε κεντρικό εργαστήριο. Η εξαιρετικά χαμηλή έκφραση του HER2 (IHC 0 με χρώση της μεμβράνης, που περιγράφεται ως IHC > 0 < 1+ στη μελέτη) ορίζεται ως ασθενής και ατελής χρώση της μεμβράνης HER2 που παρατηρείται σε ποσοστό 10% ή μικρότερο των καρκινικών κυττάρων. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου σε (α) τουλάχιστον 2 γραμμές ενδοκρινικής θεραπείας σε μεταστατική κατάσταση ή (β) μία γραμμή ενδοκρινικής θεραπείας σε μεταστατική κατάσταση και είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου εντός 24 μηνών από την έναρξη της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή εντός 6 μηνών από την έναρξη της ενδοκρινικής θεραπείας πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με αναστολέα CDK 4/6 σε μεταστατική κατάσταση. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν διάστημα ελεύθερο νόσου μεγαλύτερο από 12 μήνες. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΔΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή, μη ελεγχόμενη ή σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, μη αντιμετωπισμένες και συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG > 1.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Enhertu 5,4 mg/kg (N = 436) με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες ή χημειοθεραπεία ενός παράγοντα της επιλογής του ιατρού (N = 430, καπεσιταβίνη 60%, ναμπ-πακλιταξέλη 24% ή πακλιταξέλη 16%). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την προηγούμενη χρήση αναστολέων CDK4/6 (ναι ή όχι), την προηγούμενη χρήση ταξάνων σε μη μεταστατική κατάσταση (ναι ή όχι) και την κατάσταση IHC των δειγμάτων όγκου για τον HER2 (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC > 0 < 1+). Η θεραπεία με Enhertu χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS σε ασθενείς με χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού αξιολογημένο με BICR βάσει των κριτηρίων RECIST v1.1. Τα βασικά δευτερεύοντα μέτρα έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS αξιολογημένη με BICR βάσει των κριτηρίων RECIST v1.1 στον συνολικό πληθυσμό (χαμηλής έκφρασης HER2 και εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2), η OS σε ασθενείς χαμηλής έκφρασης HER2 και η OS στον συνολικό πληθυσμό. Το ORR και η DOR ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Στον συνολικό πληθυσμό, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά του όγκου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Στους 866 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, η διάμεση ηλικία ήταν 57 ετών (εύρος: 28 έως 87), το 31% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 99,9% ήταν γυναίκες. Το 53% ήταν λευκής φυλής, το 35% ήταν Ασιάτες και το 1% ήταν μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία 0 (59%) ή 1 (39%) κατά την έναρξη στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG. Το 18% είχε IHC > 0 < 1+, το 55% είχε IHC 1+ και το 27% είχε IHC 2+/ISH-. Το 67% είχε ηπατικές μεταστάσεις, το 32% είχε μεταστάσεις στον πνεύμονα, το 8% είχε μεταστάσεις στον εγκέφαλο και το 3% είχε μόνο μεταστάσεις στα οστά. Οι ασθενείς είχαν διάμεσο αριθμό 2 προηγούμενων γραμμών ενδοκρινικής θεραπείας σε μεταστατική κατάσταση (εύρος: 1 έως 5), με το 17% να έχει 1 και το 68% να έχει 2. Το 89% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία CDK4/6 σε μεταστατική κατάσταση, το 47% είχε κάνει προηγούμενη χρήση ανθρακυκλίνης και το 41% είχε κάνει προηγούμενη χρήση ταξάνης σε μη μεταστατική κατάσταση.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 7 και τα σχήματα 5 και 6.

Πίνακας 7: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Breast06

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Χαμηλής έκφρασης HER2		Συνολικός πληθυσμός (χαμηλής έκφρασης HER2 και εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2)	
	Enhertu (N = 359)	Χημειοθεραπεία (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Χημειοθεραπεία (N = 430)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με BICR				
Αριθμός συμβάντων (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	13,2 (11,4, 15,2)	8,1 (7,0, 9,0)	13,2 (12,0, 15,2)	8,1 (7,0, 9,0)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,62 (0,52, 0,75)		0,64 (0,54, 0,76)	
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Συνολική επιβίωση*				
Αριθμός συμβάντων (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	28,9 (25,7, 33,7)	27,1 (23,5, 29,9)	28,9 (26,4, 32,7)	27,4 (23,9, 29,9)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,83 (0,66, 1,05)		0,81 (0,66, 1,01)	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης σύμφωνα με BICR [†]				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
ΔΕ 95%	51,2, 61,7	27,4, 37,3	52,5, 62,0	26,8, 35,8
Διάρκεια ανταπόκρισης σύμφωνα με BICR [†]				
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	14,1 (11,8, 15,9)	8,6 (6,7, 11,3)	14,3 (12,5, 15,9)	8,6 (6,9, 11,5)

Αποκοπή δεδομένων: 18 Μαρτίου 2024

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

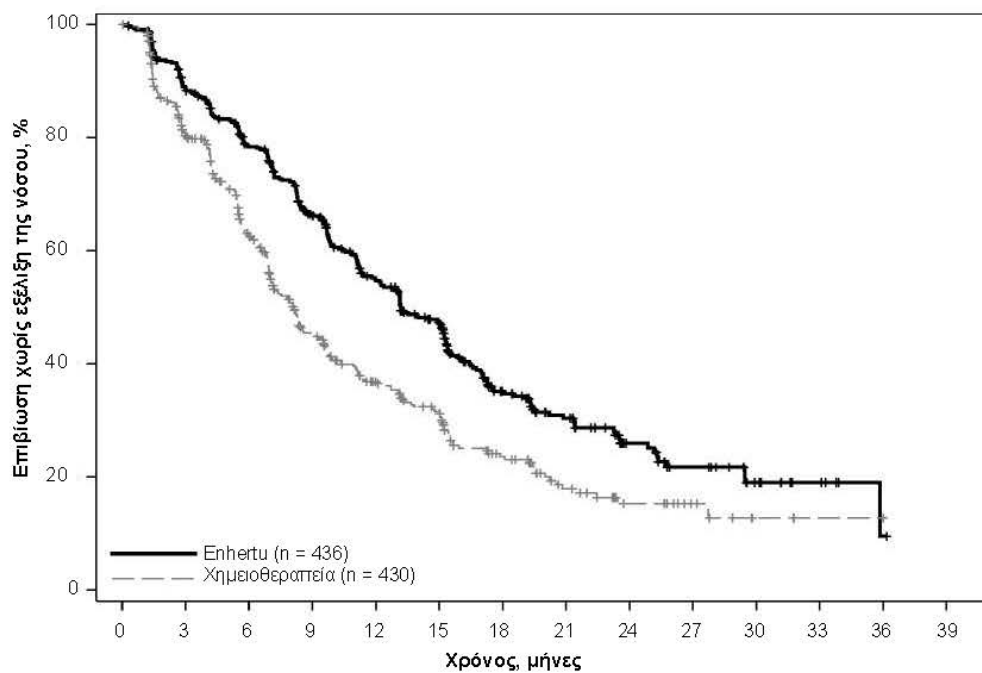
*Πρώτη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση

[†]Τα αποτελέσματα δεν ελέγχθηκαν για σφάλμα τύπου 1 και θα πρέπει να ερμηνεύονται περιγραφικά

Μεταξύ πολλαπλών προκαθορισμένων υποομάδων, παρατηρήθηκε συνεπές όφελος για την PFS, συμπεριλαμβανομένων της έκφρασης του HER2 (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), της προηγούμενης χρήσης αναστολέων CDK4/6 (ναι ή όχι), της προηγούμενης χρήσης ταξάνης σε μεταστατική κατάσταση (ναι ή όχι) και του αριθμού των προηγούμενων γραμμών ενδοκρινικής θεραπείας σε μεταστατική κατάσταση.

Στην υποομάδα εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 (n = 152), η διάμεση PFS ήταν 13,2 μήνες (ΔΕ 95%: 9,8, 17,3) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Enhertu (N = 76) και 8,3 μήνες (ΔΕ 95%: 5,8, 15,2) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε χημειοθεραπεία με λόγο κινδύνων 0,78 (ΔΕ 95%: 0,50, 1,21). Η διάμεση OS ήταν 29,5 μήνες (ΔΕ 95%: 27,9, MA) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Enhertu και 27,4 μήνες (ΔΕ 95%: 19,4, MA) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους σε χημειοθεραπεία με λόγο κινδύνων 0,75 (ΔΕ 95%: 0,43, 1,29). Το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 61,8% (ΔΕ 95%: 50,0, 72,8) και 26,3% (ΔΕ 95%: 16,9, 37,7) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Enhertu και σε χημειοθεραπεία, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 14,3 μήνες (ΔΕ 95%: 9,2, 20,7) και 14,1 μήνες (ΔΕ 95%: 5,9, δεν μπορεί να εκτιμηθεί) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Enhertu και σε χημειοθεραπεία, αντίστοιχα.

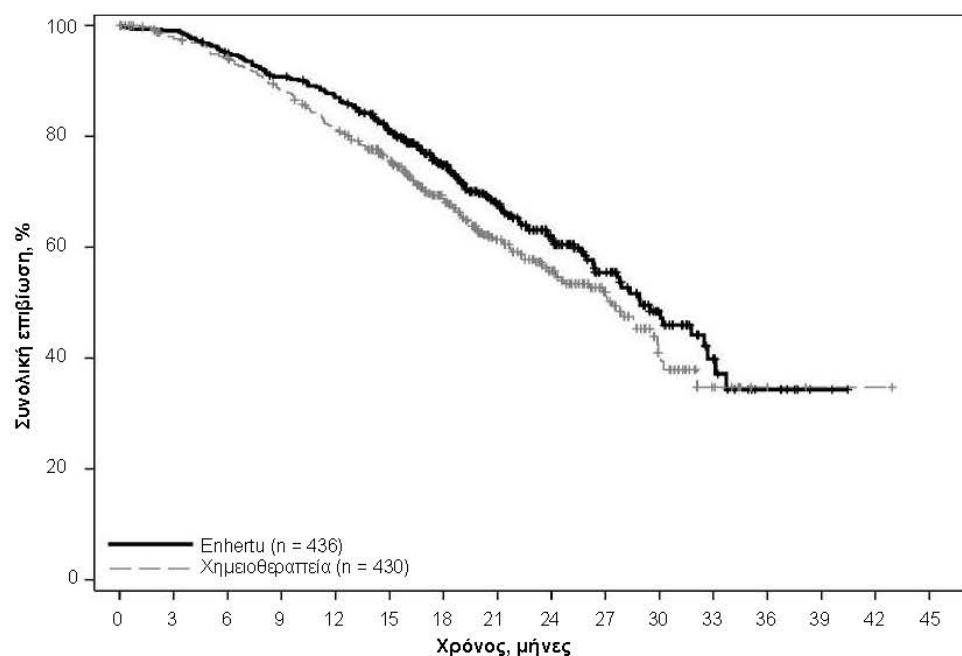
Σχήμα 5: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Συνολικός πληθυσμός)



Αριθμός σε κίνδυνο

Enhertu	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Χημειοθεραπεία	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Σχήμα 6: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (Συνολικός πληθυσμός)



Αριθμός σε κίνδυνο

Enhertu	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Χημειοθεραπεία	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Breast04, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη φάσης 3 στην οποία είχαν ενταχθεί 557 ενήλικοι ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού. Η μελέτη περιλάμβανε 2 κοόρτες: 494 ασθενείς θετικούς σε ορμονικούς υποδοχείς (HR+) και 63 ασθενείς αρνητικούς σε ορμονικούς υποδοχείς (HR-). Η χαμηλή έκφραση του HER2 οριζόταν ως IHC 1+ (οριζόμενη ως ασθενής, μερική χρώση της μεμβράνης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% των καρκινικών κυττάρων) ή IHC 2+/ISH-, με βάση την εξέταση PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) αξιολογημένη σε κεντρικό εργαστήριο. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει χημειοθεραπεία σε μεταστατική κατάσταση ή να έχουν παρουσιάσει υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης, οι ασθενείς που ήταν HR+ έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον μία ορμονική θεραπεία και να είναι μη επιλέξιμοι για περαιτέρω ορμονική θεραπεία κατά τη χρονική στιγμή της τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 να λάβουν είτε Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες ή χημειοθεραπεία της επιλογής του ιατρού (N = 184, εριβουλίνη 51,1%, καπεσιταβίνη 20,1%, γεμισιταβίνη 10,3%, ναμπ-πακλιταξέλη 10,3% ή πακλιταξέλη 8,2%). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση IHC των δειγμάτων όγκου για τον HER2 (IHC 1+ ή IHC 2+/ISH-), τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών χημειοθεραπείας σε μεταστατική κατάσταση (1 ή 2) και την κατάσταση ως προς τον HR/προηγούμενη θεραπεία με CDK4/6i (HR+ με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς CDK4/6, HR+ χωρίς προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς CDK4/6 ή HR-). Η θεραπεία χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή και κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο. Εξαιρέθηκαν επίσης ασθενείς για μη αντιμετωπισμένες ή συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG > 1.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς με HR+ καρκίνο του μαστού αξιολογημένο με BICR βάσει των κριτηρίων RECIST v1.1. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η PFS αξιολογημένη με BICR βάσει των κριτηρίων RECIST v1.1 στον συνολικό πληθυσμό (όλοι οι τυχαιοποιημένοι HR+ και HR- ασθενείς), η συνολική επιβίωση (OS) στους HR+ ασθενείς και η OS στον συνολικό πληθυσμό. Το ORR, η DOR και οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (PRO) ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα χαρακτηριστικά του όγκου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Στους 557 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, η διάμεση ηλικία ήταν 57 ετών (εύρος: 28 έως 81), το 23,5% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Το 99,6% ήταν γυναίκες και το 0,4% ήταν άνδρες. Το 47,9% ήταν λευκής φυλής, το 40,0% ήταν Ασιάτες και το 1,8% ήταν μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία 0 (54,8%) ή 1 (45,2%) κατά την έναρξη στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG. Το 57,6% είχε IHC 1+, το 42,4% είχε IHC 2+/ISH-, το 88,7% ήταν HR+ και το 11,3% HR-. Το 69,8% είχε ηπατικές μεταστάσεις, το 32,9% είχε μεταστάσεις στον πνεύμονα και το 5,7% είχε μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν κάνει προηγούμενη χρήση ανθρακυκλίνης σε κατάσταση (νέο)επικουρικής θεραπείας ήταν 46,3% και 19,4% σε κατάσταση τοπικά προχωρημένης νόσου ή/και μεταστατική κατάσταση. Στη μεταστατική κατάσταση, οι ασθενείς είχαν διάμεσο αριθμό 3 προηγούμενων γραμμών συστηματικής θεραπείας (εύρος: 1 έως 9) με το 57,6% να έχει 1 και το 40,9% να έχει 2 προηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Το 3,9% είχε πρόωμη εξέλιξη (εξέλιξη σε κατάσταση (νέο)επικουρικής θεραπείας). Στους HR+ ασθενείς, ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών ορμονικής θεραπείας ήταν 2 (εύρος: 0 έως 9) και το 70% είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς CDK4/6.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 8 και τα σχήματα 7 και 8.

Πίνακας 8: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Breast04

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Κοόρτη HR+		Συνολικός πληθυσμός (κοόρτη HR+ και HR-)	
	Enhertu (N = 331)	Χημειοθεραπεία (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Χημειοθεραπεία (N = 184)
Συνολική επιβίωση				
Αριθμός συμβάντων (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	23,9 (20,8, 24,8)	17,5 (15,2, 22,4)	23,4 (20,0, 24,8)	16,8 (14,5, 20,0)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,64 (0,48, 0,86)		0,64 (0,49, 0,84)	
Τιμή p	0,0028		0,001	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με BICR				
Αριθμός συμβάντων (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	10,1 (9,5, 11,5)	5,4 (4,4, 7,1)	9,9 (9,0, 11,3)	5,1 (4,2, 6,8)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)	0,51 (0,40, 0,64)		0,50 (0,40, 0,63)	
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης σύμφωνα με BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
ΔΕ 95%	47,0, 58,0	11,0, 22,8	47,1, 57,4	11,3, 22,5
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Μερική ανταπόκριση n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Διάρκεια ανταπόκρισης σύμφωνα με BICR*				
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	10,7 (8,5, 13,7)	6,8 (6,5, 9,9)	10,7 (8,5, 13,2)	6,8 (6,0, 9,9)

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

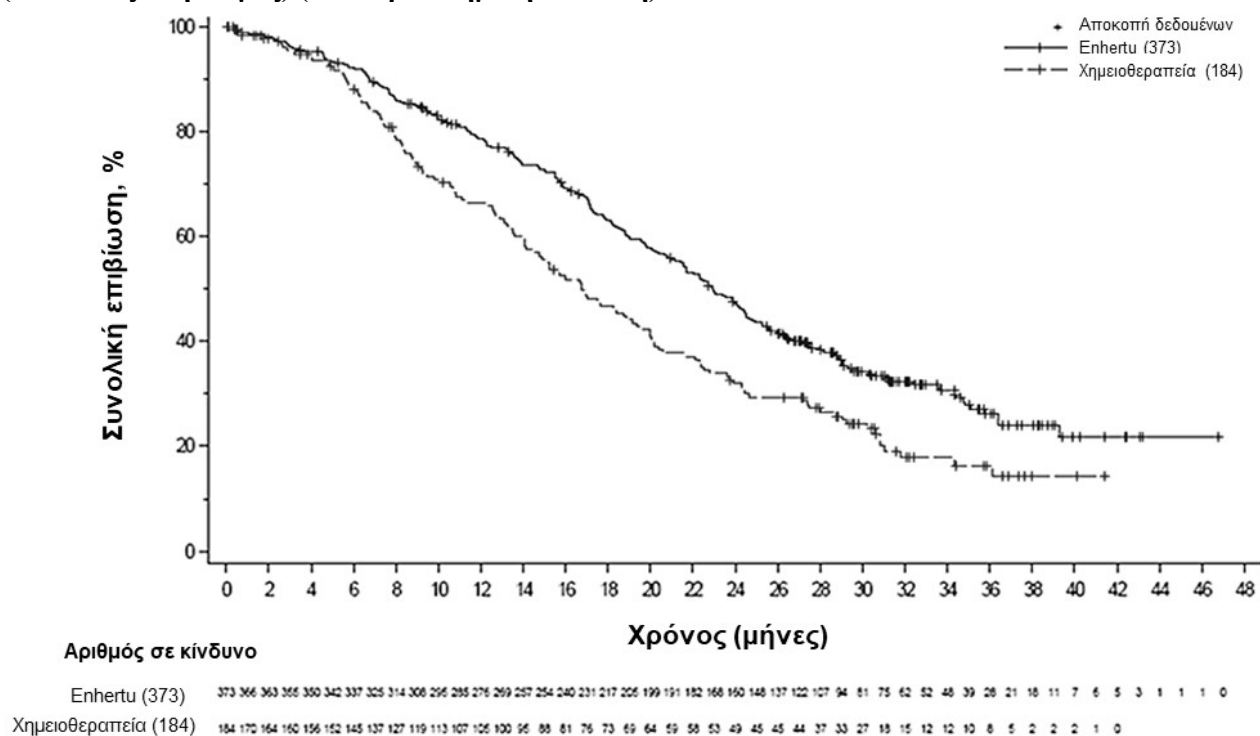
*Βάσει δεδομένων από ηλεκτρονικό έντυπο αναφοράς περιστατικού για την κοόρτη HR+: N = 333 για το σκέλος Enhertu και N = 166 για το σκέλος χημειοθεραπείας.

Μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων παρατηρήθηκε συνεπές όφελος για την OS και την PFS, συμπεριλαμβανομένων της κατάστασης ως προς τον HR, της προηγούμενης θεραπείας με CDK4/6i, του αριθμού των προηγούμενων χημειοθεραπειών και της κατάστασης IHC 1+ και IHC 2+/ISH-. Στην υποομάδα HR-, η διάμεση OS ήταν 18,2 μήνες (ΔΕ 95%: 13,6, μη εκτιμήσιμο) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Enhertu σε σύγκριση με 8,3 μήνες (ΔΕ 95%: 5,6, 20,6) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στη χημειοθεραπεία με λόγο κινδύνων 0,48 (ΔΕ 95%: 0,24, 0,95). Η διάμεση PFS ήταν 8,5 μήνες (ΔΕ 95%: 4,3, 11,7) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Enhertu και 2,9 μήνες (ΔΕ

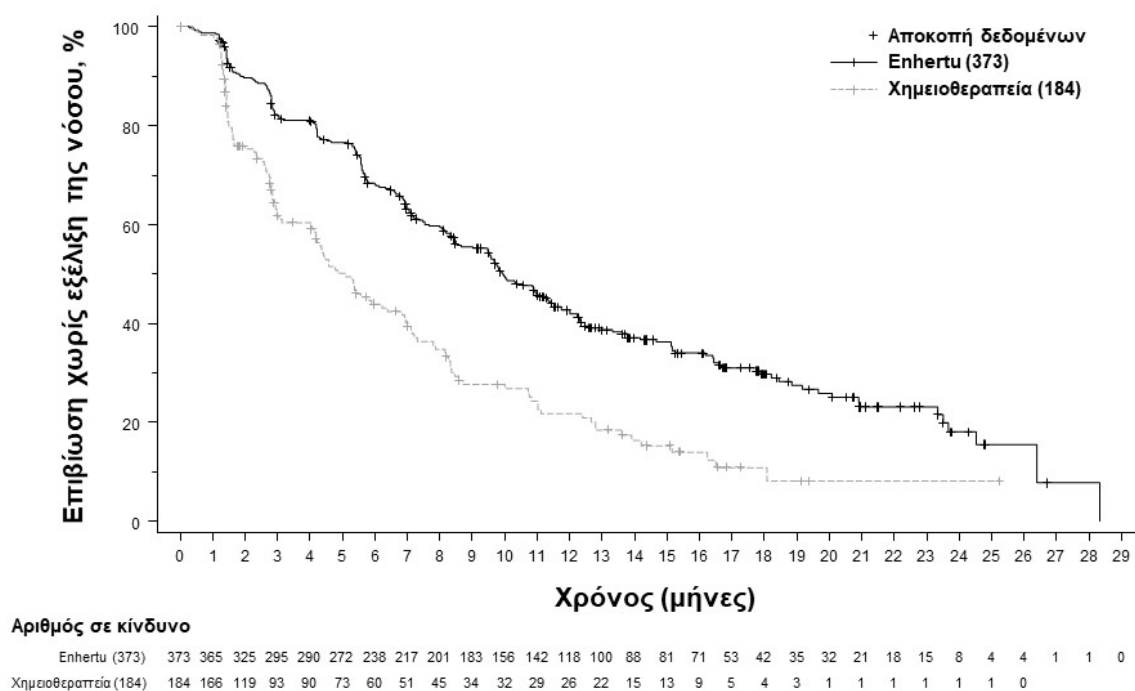
95%: 1,4, 5,1) σε ασθενείς τυχαιοποιημένους στη χημειοθεραπεία με λόγο κινδύνων 0,46 (ΔΕ 95%: 0,24, 0,89).

Σε μια επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 32 μηνών, οι βελτιώσεις στην OS ήταν συνεπείς με την κύρια ανάλυση. Ο λόγος κινδύνων στον συνολικό πληθυσμό ήταν 0,69 (ΔΕ 95%: 0,55, 0,86) με διάμεση OS 22,9 μηνών (ΔΕ 95%: 21,2, 24,5) στο σκέλος του Enhertu έναντι 16,8 μηνών (ΔΕ 95%: 14,1, 19,5) στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την επικαιροποιημένη ανάλυση OS παρουσιάζεται στο σχήμα 7.

Σχήμα 7: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (συνολικός πληθυσμός) (επικαιροποιημένη ανάλυση)



Σχήμα 8: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την BICR (συνολικός πληθυσμός)



DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Lung02, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2, η οποία αξιολόγησε δύο επίπεδα δόσης. Η αντιστοίχιση δοσολογίας της θεραπείας ήταν τυφλοποιημένη ως προς τους ασθενείς και τους ερευνητές. Η μελέτη περιλάμβανε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό MMKP με μετάλλαξη στο HER2, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον ένα σχήμα που περιείχε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η ταυτοποίηση μιας ενεργοποιητικής μετάλλαξης του HER2 (ERBB2) πραγματοποιήθηκε προοπτικά σε ιστό του όγκου από τοπικά εργαστήρια με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας, όπως αλληλούχιση επόμενης γενιάς, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ή φασματομετρία μάζας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 για να λάβουν Enhertu 5,4 mg/kg ή 6,4 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση προηγούμενη θεραπεία έναντι του υποδοχέα-1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) ή/και έναντι του συνδέτη 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-L1) (ναι έναντι όχι). Η θεραπεία χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή και κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο. Εξαιρέθηκαν επίσης ασθενείς για μη αντιμετωπισμένες και συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG > 1.

Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR, όπως είχε αξιολογηθεί με BICR βάσει των κριτηρίων RECIST v1.1. Το δευτερεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η DOR.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη από τους 102 ασθενείς που είχαν ενταχθεί στο σκέλος των 5,4 mg/kg είχαν ως εξής: διάμεση ηλικία 59,4 ετών (εύρος 31 έως 84), γυναίκες (63,7%), Ασιάτες (63,7%), λευκής φυλής (22,5%) ή άλλης φυλής (13,7%), λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG 0 (28,4%) ή 1 (71,6%). Το 97,1% είχε μετάλλαξη στην περιοχή κινάσης του ERBB2 και το 2,9% στην εξωκυτάρια περιοχή. Το 96,1% είχε μετάλλαξη του HER2 στο εξώνιο 19 ή το εξώνιο 20. Το 34,3% είχε σταθερές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, το 46,1% ήταν πρώην καπνιστές και κανένας δεν ήταν καπνιστής τη δεδομένη στιγμή. Το 21,6% είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε πνευμονική εκτομή. Σε μεταστατική κατάσταση, το 32,4% είχε υποβληθεί σε περισσότερες από 2 προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, το 100% είχε λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, το 73,5% είχε λάβει θεραπεία έναντι του PD-1/PD-L1 και το 50,0% είχε υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό αγωγής με πλατίνα και αγωγής έναντι του PD-1/PD-L1.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 9. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 11,5 μήνες (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 23 Δεκεμβρίου 2022).

Πίνακας 9: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Lung02

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με BICR	
n (%)	50 (49,0)
(ΔΕ 95%)*	(39,0, 59,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) n (%)	1 (1,0)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	49 (48,0)
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%) [†]	16,8 (6,4, ME)

*Το ΔΕ 95% του ORR υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, ΜΕ = μη εκτιμήσιμο

[†]Το ΔΕ 95% υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Brookmeyer-Crowley

Καρκίνος του στομάχου

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu αξιολογήθηκαν στη μελέτη DESTINY-Gastric04, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη φάσης 3. Η μελέτη περιλάμβανε ενήλικους ασθενείς με HER2-θετικό, τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ή μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα του στομάχου ή της ΓΟΣ, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό ή μετά από σχήμα με τραστουζουμάμπη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Enhertu (N = 246) είτε ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη (N = 248). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την κατάσταση ως προς τον HER2 (IHC 3+ ή IHC 2+/θετικό αποτέλεσμα σε ISH), τη γεωγραφική περιοχή (Ασία [εξαιρούμενης της ηπειρωτικής Κίνας] έναντι Δυτικής Ευρώπης έναντι ηπειρωτικής Κίνας/υπόλοιπου κόσμου) και τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία πρώτης γραμμής (< 6 μήνες ή ≥ 6 μήνες). Τα δείγματα του όγκου απαιτούνταν να έχουν τοπικά ή κεντρικά επιβεβαιωμένη θετικότητα ως προς τον HER2 οριζόμενη ως IHC 3+ ή IHC 2+/θετικό αποτέλεσμα σε ISH. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή, ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου και ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Η θεραπεία χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση(OS). Η PFS, το επιβεβαιωμένο ORR και η DOR ήταν δευτερεύοντα μέτρα έκβασης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Για τους 494 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη DESTINY-Gastric04, η διάμεση ηλικία ήταν 63,7 ετών (εύρος: 21,1 έως 87,0), το 79,4% ήταν άνδρες, το 49,8% ήταν λευκής φυλής, το 40,1% ήταν Ασιάτες και το 0,4% ήταν μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία 0 (37,4%) ή 1 (61,9%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG, το 61,1% είχε αδеноκαρκίνωμα του στομάχου και το 38,9% είχε αδеноκαρκίνωμα της ΓΟΣ. Το 84% ήταν IHC 3+ και το 16% ήταν IHC 2+/θετικοί σε ISH. Το 70% των ασθενών είχε δύο ή περισσότερες θέσεις μετάστασης, το 61,7% είχε μεταστάσεις στο ήπαρ και το 6,9% είχε μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Το 15,6% των ασθενών είχε λάβει ανοσοθεραπεία στο παρελθόν.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον πίνακα 10 και το σχήμα 9.

Πίνακας 10: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Gastric04

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Enhertu N = 246	Ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη N = 248
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	14,7 (12,1, 16,6)	11,4 (9,9, 15,5)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)*	0,70 (0,55, 0,90)	
Τιμή p [†]	P=0,0044	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή		
Αριθμός συμβάντων (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	6,7 (5,6, 7,1)	5,6 (4,9, 5,8)
Λόγος κινδύνων (ΔΕ 95%)*	0,74 (0,59, 0,92)	
Τιμή p [†]	p=0,0074	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή^{††}		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
ΔΕ 95%	(37,8, 50,9)	(23,4, 35,3)
Τιμή p [§]	p=0,0006	
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Enhertu N = 246	Ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη N = 248
Μερική ανταπόκριση n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή		
Διάρκεια τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	7,4 (5,7, 10,1)	5,3 (4,1, 5,7)

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

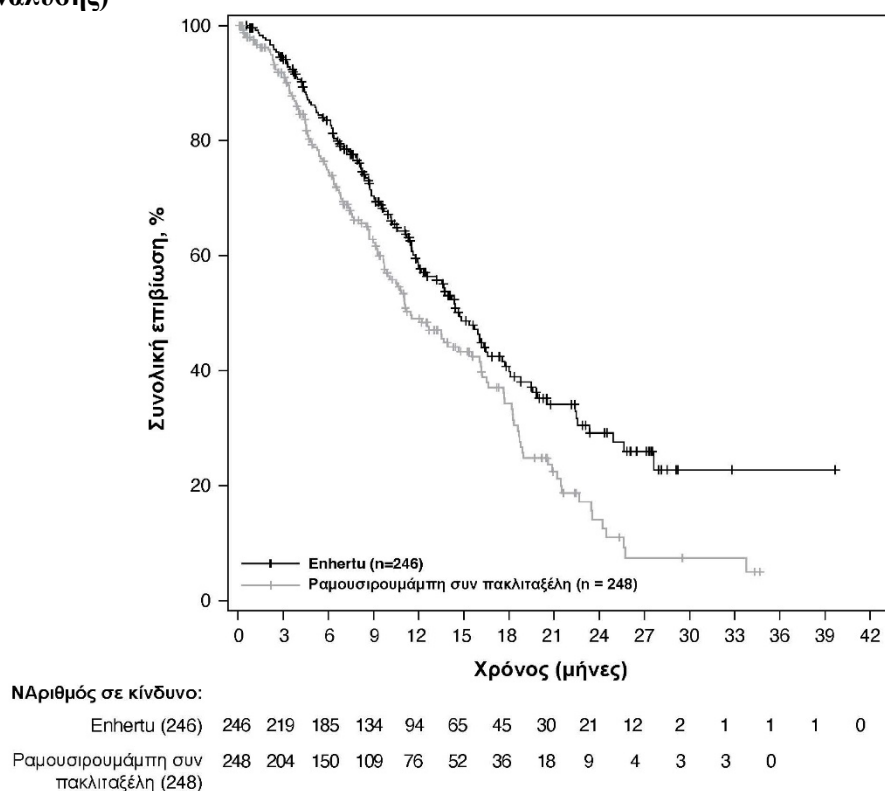
*Τιμή p αμφίπλευρου ελέγχου από στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank και στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox προσαρμοσμένο για παράγοντες στρωματοποίησης IRT: κατάσταση ως προς τον HER2 (IHC 3+ ή IHC 2+/ISH+).

†Βάσει ελέγχου log rank στρωματοποιημένου με βάση την κατάσταση ως προς τον HER2 (IHC3+ ή IHC2+/ISH+)

††Τα επιλέξιμα άτομα για το ORR είναι εκείνα που τυχαιοποιήθηκαν τουλάχιστον 77 ημέρες (δηλαδή 2 × 6 εβδομάδες - 1 εβδομάδα) πριν την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων της ενδιάμεσης ανάλυσης. Το επιβεβαιωμένο ORR υπολογίζεται με χρήση των επιλέξιμων ατόμων ως παρονομαστή: Enhertu = 235, ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη = 237

§Η τιμή p για τη διαφορά στο ORR χρησιμοποιεί τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel προσαρμοσμένο για παράγοντα στρωματοποίησης: κατάσταση ως προς τον HER2 (IHC 3+ ή IHC 2+/ISH+).

Σχήμα 9: Γραφική παράσταση της καμπύλης Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πλήρες σύνολο ανάλυσης)



DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Gastric02, μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, ενός σκέλους μελέτη φάσης 2, που πραγματοποιήθηκε σε κέντρα στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Στη μελέτη είχαν ενταχθεί ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό HER2-θετικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή της ΓΟΣ, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό ένα προηγούμενο σχήμα βασισμένο στην τραστουζουμάμπη. Οι ασθενείς απαιτούνταν να έχουν κεντρικά επιβεβαιωμένη θετικότητα HER2, οριζόμενη ως IHC 3+ ή IHC 2+/θετικό αποτέλεσμα σε ISH. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή, ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου και ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Το Enhertu χορηγούνταν με ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 6,4 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη

αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR, αξιολογημένο με ICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Η DOR και η OS ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Για τους 79 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη DESTINY-Gastric02, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 61 ετών (εύρος 20 έως 78), το 72% ήταν άνδρες, το 87% ήταν λευκής φυλής, το 5,0% ήταν Ασιάτες και το 1,0% ήταν μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία 0 (37%) ή 1 (63%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG, το 34% είχε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και το 66% είχε αδενοκαρκίνωμα της ΓΟΣ. Το 86% ήταν IHC 3+ και το 13% ήταν IHC 2+/θετικοί σε ISH και το 63% είχε μεταστάσεις στο ήπαρ.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας για το ORR και την DOR συνοψίζονται στον πίνακα 11.

Πίνακας 11: Στοιχεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Gastric02 (πλήρες σύνολο ανάλυσης*)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 8 Νοεμβρίου 2021</i>	
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης[†] % (ΔΕ 95%) [‡]	41,8 (30,8, 53,4)
Πλήρης ανταπόκριση n (%)	4 (5,1)
Μερική ανταπόκριση n (%)	29 (36,7)
Διάρκεια ανταπόκρισης Διάμεση τιμή [§] , μήνες (ΔΕ 95%) [¶]	8,1 (5,9, ME)

ME = μη εκτιμήσιμο

*Περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του Enhertu

[†]Αξιολογήθηκε με ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση

[‡]Υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson

[§]Βάσει εκτίμησης κατά Kaplan-Meier

[¶]Υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Brookmeyer και Crowley

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Gastric01, μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2, που πραγματοποιήθηκε σε κέντρα στην Ιαπωνία και τη Νότια Κορέα. Αυτή η υποστηρικτική μελέτη περιλάμβανε ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό HER2-θετικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή της ΓΟΣ, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό τουλάχιστον δύο προηγούμενα σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της τραστοζουμάμπης, ενός παράγοντα φθοριοπυριμιδίνης και ενός παράγοντα πλατίνας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε Enhertu (N = 126) είτε χημειοθεραπεία της επιλογής του ιατρού: είτε ιρινοτεκάνη (N = 55) είτε πακλιταξέλη (N = 7). Τα δείγματα όγκου χρειαζόταν να έχουν επιβεβαιωθεί κεντρικά ως προς τη θετικότητα HER2, οριζόμενη ως IHC 3+ ή IHC 2+/θετικό αποτέλεσμα σε ISH. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που απαιτούσε θεραπεία με στεροειδή ή με ΔΠΠ/πνευμονίτιδα κατά τη διαλογή, ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου και ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Η θεραπεία χορηγούνταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το μη επιβεβαιωμένο ORR, αξιολογημένο με ICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Η συνολική επιβίωση (OS), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η DOR και το επιβεβαιωμένο ORR ήταν δευτερεύοντα μέτρα έκβασης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Για τους 188 ασθενείς, η διάμεση ηλικία ήταν 66 ετών

(εύρος 28 έως 82), το 76% ήταν άνδρες, το 100% ήταν Ασιάτες. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία 0 (49%) ή 1 (51%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με την ECOG, το 87% είχε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και το 13% είχε αδενοκαρκίνωμα της ΓΟΣ. Το 76% ήταν IHC 3+ και το 23% ήταν IHC 2+/θετικοί σε ISH. Το 54% είχε μεταστάσεις στο ήπαρ, το 29% είχε μεταστάσεις στον πνεύμονα. Το άθροισμα διαμέτρων των βλαβών-στόχων ήταν < 5 cm στο 47%, ≥ 5 έως < 10 cm στο 30%, και ≥ 10 cm στο 17%. Το 55% είχε λάβει δύο και το 45% είχε λάβει τρία ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα σε τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική κατάσταση.

Όσον αφορά τα στοιχεία αποτελεσματικότητας (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 3 Ιουνίου 2020) για το Enhertu (n = 126) έναντι της χημειοθεραπείας της επιλογής του ιατρού (n = 62), το επιβεβαιωμένο ORR ήταν 39,7% (ΔΕ 95%: 31,1, 48,8) έναντι 11,3% (ΔΕ 95%: 4,7, 21,9). Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 7,9% έναντι 0% και το ποσοστό μερικής ανταπόκρισης ήταν 31,7% έναντι 11,3%. Άλλα στοιχεία αποτελεσματικότητας για το Enhertu έναντι της χημειοθεραπείας της επιλογής του ιατρού περιλάμβαναν τη διάμεση DOR 12,5 μηνών (ΔΕ 95%: 5,6, ME) έναντι 3,9 μηνών (ΔΕ 95%: 3,0, 4,9). Η διάμεση PFS ήταν 5,6 μήνες (ΔΕ 95%: 4,3, 6,9) έναντι 3,5 μηνών (ΔΕ 95%: 2,0, 4,3, λόγος κινδύνων = 0,47 [ΔΕ 95%: 0,31, 0,71]). Μια ανάλυση OS, που είχε προκαθοριστεί να λάβει χώρα στους 133 θανάτους, έδειξε όφελος για την επιβίωση με τη θεραπεία με Enhertu σε σύγκριση με την ομάδα της επιλογής του ιατρού (λόγος κινδύνων = 0,60). Η διάμεση OS ήταν 12,5 μήνες (ΔΕ 95%: 10,3, 15,2) στην ομάδα του Enhertu και 8,9 μήνες (ΔΕ 95%: 6,4, 10,4) στην ομάδα της επιλογής του ιατρού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού, τον ΜΜΚΠ και τον καρκίνο του στομάχου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη χορηγείται ενδοφλεβίως. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (V_c) για την τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη και τον αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, δηλαδή τον DXd, εκτιμήθηκε ότι είναι 2,68 l και 28,0 l, αντίστοιχα.

In vitro, η μέση πρόσδεση του DXd στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν περίπου 97%.

In vitro, η μέση αναλογία συγκέντρωσης στο αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα για τον DXd ήταν περίπου 0,6.

Βιομετασχηματισμός

Η τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη υφίσταται ενδοκυτταρική διάσπαση από λυσοσωμικά ένζυμα για την αποδέσμευση του DXd.

Το εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 έναντι του HER2 αναμένεται να αποικοδομηθεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών, με τον ίδιο τρόπο όπως η ενδογενής IgG.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος δείχνουν ότι ο DXd μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 μέσω οδών οξείδωσης.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης σε ασθενείς με μεταστατικό HER2-θετικό, χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού ή MMKPI με μετάλλαξη στο HER2, η κάθαρση της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπολογίστηκε σε 0,4 l/ημέρα και η κάθαρση του DXd ήταν 18,4 l/ώρα. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα του στομάχου ή της ΓΟΣ, η κάθαρση της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης ήταν περίπου 20% υψηλότερη απ' ό,τι στους ασθενείς με μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού. Στον κύκλο 3, ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) για την τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη και τον αποδεσμευμένο DXd ήταν περίπου 7 ημέρες. Παρατηρήθηκε μέτρια συσσώρευση (περίπου 35% στον κύκλο 3 σε σύγκριση με τον κύκλο 1) της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του DXd σε αρουραίους, η κύρια οδός απέκκρισης ήταν τα κόπρανα μέσω της οδού των χοληφόρων. Ο DXd ήταν το συστατικό με τη μεγαλύτερη αφθονία στα ούρα, τα κόπρανα και τη χολή. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης (6,4 mg/kg) σε πιθήκους, ο αμετάβλητος αποδεσμευμένος DXd ήταν το συστατικό με τη μεγαλύτερη αφθονία στα ούρα και τα κόπρανα. Η απέκκριση του DXd δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο.

Αλληλεπιδράσεις *in vitro*

Επιδράσεις του Enhertu στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι ο DXd δεν αναστέλλει τα κύρια ένζυμα CYP450, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι ο DXd δεν αναστέλλει τους μεταφορείς OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP και BSEP.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του Enhertu

In vitro, ο DXd ήταν υπόστρωμα των P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 και BCRP. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B και BCRP (βλ. παράγραφο 4.5).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη και τον αποδεσμευμένο DXd κατά την ενδοφλέβια χορήγηση αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσης 3,2 mg/kg έως 8,0 mg/kg (περίπου 0,6 έως 1,5 φορές τη συνιστώμενη δόση) με χαμηλή έως μέτρια διατομική μεταβλητότητα. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η διατομική μεταβλητότητα στην κάθαρση της αποβολής της τραστουζουμάμπης δερουξετεκάνης και του DXd ήταν 24% και 28%, αντίστοιχα, και για τον όγκο κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος ήταν 16% και 55%, αντίστοιχα. Η ενδοατομική μεταβλητότητα στις τιμές της AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στον ορό σε συνάρτηση με τον χρόνο) για την τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη και τον DXd ήταν περίπου 8% και 14%, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η ηλικία (20-96 ετών), η φυλή, η εθνοτική καταγωγή, το φύλο και το σωματικό βάρος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη ή στον αποδεσμευμένο DXd.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι η ηλικία (εύρος: 20-96 έτη) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης δερουζτεκάνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη ειδικά για τη νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιλάμβανε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] ≥ 60 και < 90 ml/min) ή μέτρια (CL_{Cr} ≥ 30 και < 60 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κατά Cockcroft-Gault), η φαρμακοκινητική του αποδεσμευμένου DXd δεν επηρεάστηκε από την ήπια ή τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη ειδικά για τη ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο αντίκτυπος των μεταβολών στη φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης δερουζτεκάνης σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη ≤ 1,5 φορές το ULN, ανεξάρτητα από το επίπεδο της AST, δεν είναι κλινικά σημαντικός. Τα δεδομένα για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 φορές το ULN, ανεξάρτητα από το επίπεδο της AST, είναι περιορισμένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN, ανεξάρτητα από το επίπεδο της AST (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της τραστοζουμάμπης δερουζτεκάνης σε παιδιά ή εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ζώα, παρατηρήθηκαν τοξικότητες στα λεμφικά και αιμοποιητικά όργανα, τα έντερα, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, τους όρχεις και το δέρμα μετά από χορήγηση της τραστοζουμάμπης δερουζτεκάνης σε επίπεδα έκθεσης στον αναστολέα της τοποϊσομεράσης I (DXd) κάτω από την κλινική έκθεση στο πλάσμα. Σε αυτά τα ζώα, τα επίπεδα έκθεσης στο σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) ήταν παρόμοια ή πάνω από την κλινική έκθεση στο πλάσμα.

Το DXd είχε δράση χρωμοσωμικής θραύσης τόσο σε *in vivo* δοκιμασία του μικροπυρήνα σε μυελό των οστών αρουραίων όσο και σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών σε κύτταρα πνευμόνων κινέζικου κρικητού, και σε μια *in vitro* δοκιμασία βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης δεν ήταν μεταλλαξιογόνος.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την τραστοζουμάμπη δερουζτεκάνη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ειδικά για τη γονιμότητα με την τραστοζουμάμπη δερουζτεκάνη. Με βάση αποτελέσματα από γενικές μελέτες τοξικότητας σε ζώα, η τραστοζουμάμπη δερουζτεκάνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα των αρρένων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε ζώα με την τραστοζουμάμπη δερουζτεκάνη. Με βάση αποτελέσματα από γενικές μελέτες τοξικότητας σε ζώα, η τραστοζουμάμπη δερουζτεκάνη και ο DXd ήταν τοξικά για τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα (λεμφικά/αιμοποιητικά όργανα, έντερο ή όρχεις) και ο DXd είχε γονοτοξική δράση, υποδηλώνοντας ενδεχόμενο εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80 (E433)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου για την ανασύσταση ή αραιώση, καθώς μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό σωματιδίων.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια.

Ανασυσταμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως και 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κατά κανόνα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα συνιστάται να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το ανασυσταμένο διάλυμα αραιωμένο σε σάκους έγχυσης που περιέχουν διάλυμα γλυκόζης 5% μπορεί να φυλαχθεί, προστατευμένο από το φως, σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 30 °C) για έως και 4 ώρες συμπεριλαμβανομένων της προετοιμασίας και της έγχυσης ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Enhertu διατίθεται σε καστανοκίτρινο φιαλίδιο των 10 ml, από βοριοπυριτικό γυαλί τύπου 1, σφραγισμένο με πώμα εισχώρησης από βουτυλικό καουτσούκ επιστρωμένο με φθοριωμένη ρητίνη, και με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι σύσφιξης από πολυπροπυλένιο/αλουμίνιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζεται ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη) και όχι τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Για τις ακόλουθες διαδικασίες ανασύστασης και αραιώσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κατάλληλη άσηπτη τεχνική.

Ανασύσταση

- Ανασυστήστε ακριβώς πριν την αραιώση.
- Για μια πλήρη δόση μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια. Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Enhertu που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων Enhertu που χρειάζονται (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των 100 mg χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα για να εγχύσετε αργά 5 ml ύδατος για ενέσιμα σε κάθε φιαλίδιο ώστε να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 20 mg/ml.
- Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι το περιεχόμενο να διαλυθεί εντελώς. Μην ανακινείτε.
- Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Φυλάξτε τα ανασυσταμένα φιαλίδια του Enhertu, προστατευμένα από το φως, σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Μην καταψύχετε.
- Το ανασυσταμένο προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Αραιώση

- Αναρροφήστε την υπολογισμένη ποσότητα από το (τα) φιαλίδιο(α) χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα. Επιθεωρήστε το ανασυσταμένο διάλυμα για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι θολό ή χρωματικά αλλοιωμένο.
- Αραιώστε τον υπολογισμένο όγκο του ανασυσταμένου Enhertu σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml διαλύματος γλυκόζης 5% για έγχυση. Μην χρησιμοποιείτε διάλυμα χλωριούχου νατρίου (βλ. παράγραφο 6.2). Συνιστάται σάκος έγχυσης κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη (συμπολυμερές του αιθυλενίου και του πολυπροπυλενίου).
- Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης για να αναμειχθεί καλά το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Καλύψτε τον σάκο έγχυσης για να προστατευτεί από το φως.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάξτε τον, προστατευμένο από το φως, σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 30 °C) για έως και 4 ώρες, συμπεριλαμβανομένων της προετοιμασίας και της έγχυσης, ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες. Μην καταψύχετε.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

- Εάν το προετοιμασμένο διάλυμα έγχυσης φυλάχθηκε σε ψυγείο (σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C), συνιστάται να αφήσετε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση, προστατευμένο από το φως.
- Χορηγήστε το Enhertu μόνο με ενδοφλέβια έγχυση, με εν σειρά φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) ή πολυσουλφόνης (PS) των 0,20 ή 0,22 μικρών.
- Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις του Enhertu μπορούν να

χορηγηθούν με εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών. Μη χορηγείτε με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (τύπου push ή bolus) (βλ. παράγραφο 4.2).

- Καλύψτε τον σάκο έγχυσης για να προστατεύεται από το φως.
- Μην αναμειγνύετε το Enhertu με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1508/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουαρίου 2021
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Οκτωβρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του προϊόντος απαιτούνται επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Πριν από την κυκλοφορία της τραστουζουμάμπης δερουντεκάνης σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος (οδηγός επαγγελματιών υγείας [ΕΥ], κάρτα ασθενούς για τη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα και οδηγός ΕΥ για λάθη με το φάρμακο που προκύπτουν από σύγχυση μεταξύ προϊόντων), συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στα ακόλουθα:

- I) να διασφαλίσει την πρώιμη αναγνώριση της διάμεσης πνευμονοπάθειας (ΔΠΠ)/πνευμονίτιδας, ώστε να είναι δυνατή η έγκαιρη, κατάλληλη θεραπεία και ο περιορισμός της επιδείνωσης της πάθησης.
- II) να βελτιώσει την επίγνωση που έχουν οι ΕΥ όσον αφορά τον δυνητικό κίνδυνο για λάθη με το φάρμακο που προκύπτουν από σύγχυση μεταξύ προϊόντων, λόγω της διαθεσιμότητας περισσότερων του ενός προϊόντων με τραστουζουμάμπη και της διαθεσιμότητας της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί η τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη, όλοι οι ΕΥ και οι ασθενείς που αναμένεται να χορηγούν/να λαμβάνουν την τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη θα λάβουν τα ακόλουθα εκπαιδευτικά υλικά.

I) Οδηγός επαγγελματιών υγείας (ΕΥ) για τη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα

Ο οδηγός ΕΥ περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περίληψη σημαντικών ευρημάτων για τη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα που προκαλείται από την τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη (π.χ. συχνότητα, βαθμός, χρόνος έως την εμφάνιση), τα οποία έχουν παρατηρηθεί σε περιβάλλον κλινικών δοκιμών
- Περιγραφή της κατάλληλης παρακολούθησης και αξιολόγησης της ΔΠΠ/πνευμονίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη
- Λεπτομερής περιγραφή της διαχείρισης της ΔΠΠ/πνευμονίτιδας σε ασθενείς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη, καθώς και καθοδήγηση σχετικά με την προσωρινή διακοπή του φαρμάκου, τη μείωση του φαρμάκου και την οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ΔΠΠ/πνευμονίτιδας
- Υπενθύμιση στους ΕΥ ότι πρέπει να επαναλαμβάνουν τις πληροφορίες για τα σημεία και τα συμπτώματα της ΔΠΠ/πνευμονίτιδας σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς, καθώς και για το πότε θα πρέπει ο ασθενής να ζητήσει τη βοήθεια από ΕΥ (π.χ. για ποια συμπτώματα θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση, πόσο σημαντικό είναι να τηρεί τα προγραμματισμένα ραντεβού)
- Υπενθύμιση στους ΕΥ να δίνουν στον ασθενή την κάρτα ασθενούς (ΚΑ), καθώς και τη συμβουλή να έχει ο ασθενής την ΚΑ πάντα μαζί του

II) Οδηγός επαγγελματιών υγείας για την αποτροπή λαθών με το φάρμακο

Ο οδηγός ΕΥ περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Προειδοποίηση των ΕΥ σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο σύγχυσης όσον αφορά τη διάκριση μεταξύ του Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη), άλλων προϊόντων που περιέχουν τραστουζουμάμπη και του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη), ενός συζεύγματος αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύει τον HER2
- Μέτρα άμβλυνσης των λαθών συνταγογράφησης που οφείλονται σε ομοιότητες στην ονομασία δραστικών συστατικών και μέτρα για την αποφυγή λαθών κατά τη φάση συνταγογράφησης από ιατρούς
- Σύγκριση της εξωτερικής συσκευασίας του εμπορικού προϊόντος μεταξύ του Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη), άλλων προϊόντων που περιέχουν τραστουζουμάμπη και

του Kadcyra (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη), ενός συζεύγματος αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύει τον HER2

- Δυνητικές στρατηγικές άμβλυνσης για την αποτροπή λαθών κατά τη φάση προετοιμασίας από τους φαρμακοποιούς
- Αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία, τον τρόπο χορήγησης και την προετοιμασία, καθώς και οδηγίες για την αποφυγή λαθών με το φάρμακο κατά τη φάση χορήγησης από τους νοσηλευτές

III) Κάρτα ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περιγραφή των σημαντικών κινδύνων ΔΠΠ/πνευμονίτιδας που σχετίζονται με τη χρήση της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης
- Περιγραφή των βασικών σημείων και συμπτωμάτων της ΔΠΠ/πνευμονίτιδας και καθοδήγηση σχετικά με το πότε να ζητηθεί βοήθεια από ΕΥ
- Στοιχεία επικοινωνίας με τον ιατρό που συνταγογράφησε την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη
- Παραπομπή στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

E. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο MMΚΠ των οποίων οι όγκοι έχουν ενεργοποιητική μετάλλαξη του HER2 (ERBB2) και οι οποίοι χρήζουν συστηματικής θεραπείας μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, με ή χωρίς ανοσοθεραπεία, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης DESTINY-Lung04, μιας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ανοιχτής επισήμανσης μελέτης φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης ως θεραπείας πρώτης γραμμής για τον ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMΚΠ που φέρει μεταλλάξεις στο εξόνιο 19 ή 20 του HER2.	4 ^ο τρίμηνο του 2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enhertu 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμνη δερουξετεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει: 100 mg
τραστουζουμάμνης δερουξετεκάνης.
Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος των 5 ml περιέχει 20 mg/ml τραστουζουμάμνης
δερουξετεκάνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 (E433).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Κυτταροτοξικό

Το Enhertu δεν πρέπει να υποκαθίσταται από την τραστουζουμάμνη ή την τραστουζουμάμνη
εμτανσίνη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1508/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enhertu 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Enhertu 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Enhertu και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Enhertu
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Enhertu
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enhertu
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Enhertu και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Enhertu

Το Enhertu είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία τραστουζουμάμπη δερουντεκάνη. Το ένα μέρος του φαρμάκου είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προσκολλάται ειδικά σε κύτταρα τα οποία έχουν στην επιφάνειά τους την πρωτεΐνη HER2 (HER2-θετικά), πράγμα που συμβαίνει σε κάποια κύτταρα του καρκίνου. Το άλλο δραστικό τμήμα του Enhertu είναι το DXd, μια ουσία που μπορεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Μόλις το φάρμακο προσκολληθεί στα HER2-θετικά καρκινικά κύτταρα, το DXd εισχωρεί στα κύτταρα αυτά και τα καταστρέφει.

Ποια είναι η χρήση του Enhertu

Το Enhertu χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών που έχουν:

- **HER2-θετικό καρκίνο του μαστού** ο οποίος έχει εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατική νόσος) ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, και έχουν δοκιμάσει μία ή περισσότερες άλλες θεραπείες ειδικά για τον HER2-θετικό καρκίνο του μαστού.
- **Χαμηλής έκφρασης HER2 ή εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνο του μαστού** ο οποίος έχει εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατική νόσος) ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση και οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Θα υποβληθείτε σε μια εξέταση για να επιβεβαιωθεί ότι το Enhertu είναι κατάλληλο για σας.
- **Μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με μετάλλαξη στο HER2** ο οποίος έχει εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, και οι οποίοι έχουν δοκιμάσει προηγούμενη θεραπεία. Θα υποβληθείτε σε μια εξέταση για να επιβεβαιωθεί ότι το Enhertu είναι κατάλληλο για σας.
- **HER2-θετικό καρκίνο του στομάχου** ο οποίος έχει εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος ή σε περιοχές κοντά στο στομάχι από όπου δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση,

και έχουν επίσης δοκιμάσει και άλλη θεραπεία ειδική για τον HER2-θετικό καρκίνο του στομάχου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Enhertu

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Enhertu

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε βέβαιοι για το εάν έχετε αλλεργία, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Enhertu.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Enhertu, ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν έχετε:

- βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό ή άλλα νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά προβλήματα. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής και ενδεχομένως θανατηφόρας πάθησης των πνευμόνων που ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια. Τυχόν ιστορικό πάθησης των πνευμόνων ή νεφρικών προβλημάτων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης διάμεσης πνευμονοπάθειας. Ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να παρακολουθεί τους πνεύμονές σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- ρίγη, πυρετό, πληγές στο στόμα σας, στομαχικό πόνο ή πόνο κατά την ούρηση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας λοίμωξης που προκαλείται από τον μειωμένο αριθμό ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα.
- νέα(ο) ή επιδεινούμενη(ο) δυσκολία στην αναπνοή, βήχα, κόπωση, πρήξιμο στους αστραγάλους ή τα πόδια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ξαφνική αύξηση του σωματικού βάρους, ζάλη ή απώλεια συνείδησης. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης στην οποία η καρδιά σας δεν μπορεί να αντλήσει καλά το αίμα (μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας).
- ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να παρακολουθεί το ήπαρ σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu.

Παιδιά και έφηβοι

Το Enhertu δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για το πόσο καλά δρα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Enhertu

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός, αντισύλληψη και γονιμότητα

- **Κύηση**
Το Enhertu **δεν συνιστάται** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επειδή αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.
Μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- **Θηλασμός**
Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία σας δόση. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν είναι γνωστό εάν το Enhertu περνάει στο μητρικό γάλα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με αυτό.
- **Αντισύλληψη**
Χρησιμοποιήστε αποτελεσματική αντισύλληψη (μεθόδους αποφυγής εγκυμοσύνης) για να αποφύγετε πιθανή εγκυμοσύνη για όσο καιρό λαμβάνετε θεραπεία με το Enhertu.

Οι γυναίκες που παίρνουν το Enhertu θα πρέπει να συνεχίσουν την αντισύλληψη για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu.

Οι άνδρες που παίρνουν το Enhertu και των οποίων η σύντροφος μπορεί να μείνει έγκυος θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη:
 - κατά τη διάρκεια της θεραπείας και
 - για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu.
 Συζητήστε με τον γιατρό σας για την καταλληλότερη αντισύλληψη. Επίσης, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν διακόψετε την αντισύλληψή σας.
- **Γονιμότητα**
Εάν είστε άνδρας και λαμβάνετε θεραπεία με Enhertu, δεν πρέπει να αποκτήσετε παιδί για 4 μήνες μετά τη θεραπεία και πρέπει να αναζητήσετε ενημέρωση σχετικά με τη συντήρηση σπέρματος πριν τη θεραπεία, επειδή το φάρμακο μπορεί να μειώσει τη γονιμότητά σας. Συνεπώς, συζητήστε σχετικά με αυτό με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Enhertu δεν είναι πιθανό να μειώσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Προσέξτε εάν αισθάνεστε κόπωση, ζάλη ή έχετε πονοκέφαλο.

Το Enhertu περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 100 mg. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Enhertu

Το Enhertu θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική:

- Η συνιστώμενη δόση του Enhertu για τη θεραπεία του:
 - HER2-θετικού, χαμηλής έκφρασης HER2 ή εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2 καρκίνου του μαστού είναι 5,4 mg για κάθε κιλό του βάρους σας, κάθε 3 εβδομάδες.
 - μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα με μετάλλαξη στο HER2 είναι 5,4 mg για κάθε κιλό του βάρους σας, κάθε 3 εβδομάδες.
 - HER2-θετικού καρκίνου του στομάχου είναι 6,4 mg για κάθε κιλό του βάρους σας, κάθε 3 εβδομάδες.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγεί το Enhertu με έγχυση (στάλαξη) στη φλέβα σας.
- Η πρώτη σας έγχυση θα έχει διάρκεια 90 λεπτών. Εάν όλα πάνε καλά με αυτήν την έγχυση, η έγχυση στις επόμενες επισκέψεις σας μπορεί να έχει διάρκεια 30 λεπτών.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες χρειάζεστε.
- Πριν από κάθε έγχυση του Enhertu, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας δίνει φάρμακα που θα βοηθήσουν να αποφευχθεί η ναυτία και ο εμετός.
- Εάν παρουσιάσετε προβλήματα σχετιζόμενα με την έγχυση, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να επιβραδύνει την έγχυσή σας ή να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει οριστικά τη θεραπεία σας.

- Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu, ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - εξετάσεις αίματος για να ελέγξει τα κύτταρα του αίματος, το ήπαρ και τους νεφρούς σας.
 - εξετάσεις για να ελέγξει την καρδιά και τους πνεύμονές σας.
- Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία σας, ανάλογα με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες στον οργανισμό σας.

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού χορήγησης του Enhertu

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για να προγραμματίσετε το ραντεβού σας εκ νέου.

Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Enhertu

Μη σταματήσετε τη θεραπεία με Enhertu χωρίς να ρωτήσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, συμπεριλαμβανομένων και ανεπιθύμητων ενεργειών που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα. Αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις σοβαρής, πιθανώς θανατηφόρας, πάθησης. Η άμεση ιατρική αντιμετώπιση μπορεί να βοηθήσει στο να μην εξελιχθούν αυτά τα προβλήματα σε πιο σοβαρά.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μια πάθηση των πνευμόνων που ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια με συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό ή άλλα νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά προβλήματα
- Μια λοίμωξη που προκαλείται από τον μειωμένο αριθμό των ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) με συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν ρίγη, πυρετό, πληγές στο στόμα σας, στομαχικό πόνο ή πόνο κατά την ούρηση
- Ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας με συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν τη νέα εμφάνιση ή την επιδείνωση δυσκολίας στην αναπνοή, βήχα, κόπωσης, πρηξίματος των αστραγάλων ή των ποδιών, ακανόνιστου καρδιακού παλμού, ξαφνικής αύξησης του σωματικού βάρους, ζάλης ή απώλειας συνείδησης

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη δόση που λάβατε. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), εμετός
- κόπωση
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένα ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια
- μειωμένη όρεξη
- απώλεια μαλλιών
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα

- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων όπως οι τρανσαμινάσες
- πόνος στους μύες και τα οστά
- κοιλιακός πόνος
- απώλεια βάρους
- πυρετός
- λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων παρόμοιων με της γρίπης
- πονοκέφαλος
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- φουσκάλες μέσα ή γύρω από το στόμα σας
- βήχας
- δυσπεψία
- πρήξιμο των αστραγάλων και του κάτω μέρους των ποδιών

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- δυσκολίες στην αναπνοή
- λοίμωξη των πνευμόνων
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης ή κρεατινίνης
- αιμορραγία από τη μύτη
- ζάλη
- εξάνθημα
- εξετάσεις αίματος που δείχνουν μειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (πανκυτταροπενία)
- αλλοιωμένη/δυσάρεστη γεύση στο στόμα
- ξηροφθαλμία
- φαγούρα
- φούσκωμα
- θαμπή όραση
- χρωματική αλλοίωση του δέρματος
- αίσθημα δίψας, ξηροστομία
- πυρετός συνοδευόμενος από μειωμένο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- πολλά αέρια στο στομάχι ή το έντερο
- φλεγμονή του στομάχου
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, έξαψη, φαγούρα ή εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enhertu

Το Enhertu θα φυλάσσεται από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική όπου θα λαμβάνετε τη θεραπεία σας. Οι οδηγίες για τη φύλαξή του έχουν ως εξής:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και το φιαλίδιο μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Το προετοιμασμένο διάλυμα προς έγχυση είναι σταθερό για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C με προστασία από το φως, και πρέπει να απορρίπτεται μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enhertu

- Η δραστική ουσία είναι η τραστοζουμάμπη δερουζτεκάνη. Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστοζουμάμπης δερουζτεκάνης. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος των 5 ml περιέχει 20 mg/ml τραστοζουμάμπης δερουζτεκάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, η σακχαρόζη και το πολυσορβικό 80 (E433).

Εμφάνιση του Enhertu και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Enhertu είναι μια λευκή έως λευκοκίτρινη λυόφιλη κόνις που διατίθεται σε διάφανο καστανοκίτρινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από καουτσούκ, αλουμινένια σφράγιση και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

Παρασκευαστής

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf.: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, να ελέγχετε τις ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζετε ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουμετάνη) και όχι τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Για τις ακόλουθες διαδικασίες ανασύστασης και αραιώσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κατάλληλη άσηπτη τεχνική.

Ανασύσταση

- Ανασυστήστε ακριβώς πριν την αραιώση.
- Για μια πλήρη δόση μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια. Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Enhertu που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων Enhertu που χρειάζονται.
- Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των 100 mg χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα για να εγχύσετε αργά 5 ml ύδατος για ενέσιμα σε κάθε φιαλίδιο ώστε να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 20 mg/ml.
- Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι το περιεχόμενο να διαλυθεί εντελώς. Μην ανακινείτε.
- Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 48 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Φυλάξτε τα ανασυσταμένα φιαλίδια του Enhertu, προστατευμένα από το φως, σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. Μην καταψύχετε.
- Το ανασυσταμένο προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Αραίωση

- Αναρροφήστε την υπολογισμένη ποσότητα από το (τα) φιαλίδιο(α) χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα. Επιθεωρήστε το ανασυσταμένο διάλυμα για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι θολό ή χρωματικά αλλοιωμένο.
- Αραιώστε τον υπολογισμένο όγκο του ανασυσταμένου Enhertu σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml διαλύματος γλυκόζης 5% για έγχυση. Μην χρησιμοποιείτε διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Συνιστάται σάκος έγχυσης κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη (συμπολυμερές του αιθυλενίου και του πολυπροπυλενίου).
- Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης για να αναμειχθεί καλά το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Καλύψτε τον σάκο έγχυσης για να προστατευτεί από το φως.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάξτε τον, προστατευμένο από το φως, σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 30 °C) για έως και 4 ώρες, συμπεριλαμβανομένων της προετοιμασίας και της έγχυσης, ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες. Μην καταψύχετε.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

- Εάν το προετοιμασμένο διάλυμα έγχυσης φυλάχθηκε σε ψυγείο (σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C), συνιστάται να αφήσετε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση, προστατευμένο από το φως.
- Χορηγήστε το Enhertu μόνο με ενδοφλέβια έγχυση, με εν σειρά φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) ή πολυσουλφόνης (PS) των 0,20 ή 0,22 μικρών.

- Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις του Enhertu μπορούν να χορηγηθούν με εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών. Μη χορηγείτε με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (τύπου push ή bolus).
- Καλύψτε τον σάκο έγχυσης για να προστατεύεται από το φως.
- Μην αναμειγνύετε το Enhertu με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Απορρίψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.